LA

PROPRIÉTÉ NEUROTOXIQUE

LA

PROPRIÉTÉ NEUROTOXIQUE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 21 décembre 1907

PAR

Paul GUIRAUD

Né à Cessenon (Hérault), le 4 août 1882

Ancien interne des Hôpitaux de Montpellier

Interne à la Maison Nationale de Charenton



Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine



MONTPELLIER

IMPRIMERIE COOPÉRATIVE OUVRIÈRE

14, Avenue de Toulouse, 14

—

1907

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. MAIRET (✱)............ DOYEN.
SARDA................. ASSESSEUR.

Professeurs

Clinique médicale	MM. GRASSET (✱).
Clinique chirurgicale	TEDENAT.
Thérapeutique et matière médicale	HAMELIN (✱).
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	MAIRET (✱).
Physique médicale	IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicales	GRANEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE (✱).
Clinique ophtalmologique	TRUC (✱).
Chimie médicale	VILLE.
Physiologie	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne	DUCAMP.
Anatomie	GILIS.
Opérations et appareils	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologique	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL.
Anatomie pathologique	BOSC.
Hygiène	BERTIN-SANS (H.)
Pathologie et thérapeutique générales	RAUZIER.
Clinique obstétricale	VALLOIS.

Professeur adjoint : M. DE ROUVILLE.

Doyen honoraire : M. VIALLETON.

Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS (✱), GRYNFELTT.

Secrétaire honoraire : M. GOT.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	MM. VEDEL, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards	VIRES, agrégé.
Pathologie externe	LAPEYRE, agrégé libre.
Clinique gynécologique	DE ROUVILLE, prof.-adj.
Accouchements	PUECH, agrégé libre.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU, agrégé.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET, agrégé libre.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE.	MM. SOUBEIRAN.	MM. LEENHARDT.
VIRES.	GUERIN.	GAUSSEL.
VEDEL.	GAGNIERE.	RICHE.
JEANBRAU.	GRYNFELTT (Ed.)	CABANNES.
POUJOL.	LAGRIFFOUL.	DERRIEN.

M. IZARD, *secrétaire.*

Examinateurs de la thèse :

MM. CARRIEU, *président.*	MM. VIRES, *agrégé.*
MAIRET, *professeur.*	LEENHARDT, *agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

AVANT-PROPOS

Nous sommes heureux de pouvoir, à l'occasion de notre thèse, exprimer notre reconnaissance à nos Maîtres.

Durant nos études déjà longues nous avons été successivement : externe chez MM. les professeurs Truc et Brousse, interne chez M. le médecin principal de Schütlaere, MM. les professeurs Tédenat, Rauzier, Carrieu, à Montpellier ; MM. les docteurs Damalix et Beaussenat, à Charenton.

L'étude des maladies mentales nous a toujours intéressé. Nous sommes resté pendant près de trois trimestres stagiaire chez M. le professeur Mairet. Nous devons le remercier de sa bienveillance à notre égard et de l'honneur qu'il nous fait de siéger aujourd'hui à notre thèse. A Charenton, nous avons suivi avec fruit les leçons des docteurs Ritti et Mignot.

Nos professeurs et nos chefs de service, non seulement ont eu à cœur de nous faire profiter de leur expérience et de leur science, mais encore ont eu toujours avec nous des rapports amicaux. Qu'ils reçoivent nos affectueux remercîments.

Nous garderons un souvenir ému de nos Maîtres des conférences d'internat, M. le professeur Ardin-Delteil,

M. le professeur agrégé Soubeyran, M. le Dr Rouvière, chef des travaux d'anatomie.

Il est deux Maîtres à qui nous devons une particulière reconnaissance :

M. le professeur agrégé Vires a été notre chef de service durant quelques mois malheureusement trop courts. Ni ses conseils, ni ses services ne nous ont fait défaut aux moments difficiles. Sa méthode scientifique et ses vues synthétiques ont laissé en nous une profonde impression. C'est à lui que nous devons l'idée primitive de cette thèse. Sa bibliographie, ses notes nous ont été d'un précieux secours. Il nous est difficile de lui exprimer combien nous avons été touché de l'intérêt qu'il nous a témoigné.

M. le professeur Carrieu a bien voulu nous accepter comme élève et comme chef de clinique intérimaire. Nous avons passé de longs mois dans son service. C'est à lui que nous devons notre éducation médicale presque toute entière, c'est chez lui que nous avons appris combien excelle en médecine celui qui sait unir l'observation sûre du malade aux enseignements du laboratoire. Le professeur Carrieu a été pour nous plus qu'un Maître. Il a dirigé nos études, aujourd'hui encore il nous fait l'honneur de présider notre thèse.

Qu'il soit assuré de notre respectueuse affection et de notre gratitude.

LA

PROPRIÉTÉ NEUROTOXIQUE

INTRODUCTION

En 1898, Bordet a attiré l'attention sur une intéressante propriété de défense de l'organisme : si l'on injecte à un cobaye du sang de lapin, le sérum du cobaye devient hémolytique pour le lapin. Bientôt après l'on a obtenu des sérums analogues, toxiques pour les divers tissus de l'organisme ; ce sont les sérums cytotoxiques de Metchnikoff. L'un des plus intéressants est le sérum neurotoxique.

La découverte des propriétés cytotoxiques a mis en lumière une notion jusqu'alors trop négligée : celle de la spécificité possible des toxines. Auparavant, on savait bien que certaines toxines avaient une action un peu spéciale : la toxine tétanique était remarquable par sa localisation aux centres nerveux, la toxine de la variole hémorragique par ses lésions des éléments du sang. Mais avec les cytotoxines la spécificité d'action est apparue bien plus nette puisque ces substances agissent électivement non pas seulement sur un tissu déterminé, mais sur une seule espèce animale. Cette découverte a provoqué un grand enthousiasme ; il y a peu de temps encore, on espérait détruire les tissus pathologiques avec des sérums actifs et hautement spécifiques ou atténuer par

des anticytotoxines bien choisies les sécrétions internes exagérées ou viciées. A l'heure actuelle, nous sommes à une période de critique. La spécificité des cytotoxines artificielles apparaît moins exquise et leur application à la thérapeutique plus douteuse.

Quelle que soit la conclusion de ces discussions, l'étude des cytotoxines nous aura appris à connaître des propriétés toxiques agissant sur un seul tissu. Il existe des propriétés hémolytique, hépatotoxique, neurotoxique, etc.

Nous avons essayé d'étudier en groupe toutes les substances toxiques dont l'action est élective pour les centres nerveux, dans l'espoir d'établir entre elles des rapprochements intéressants en pathologie générale et peut-être en thérapeutique.

Il importe d'abord de préciser ce que l'on entend par *propriété neurotoxique.*

En un sens, presque toutes les toxines sont neurotoxiques, puisque le système nerveux est très sensible à leur action (1). Cette sensibilité du système nerveux doit nous conduire à deux remarques. D'abord, il faudra être très prudent dans l'appréciation du pouvoir neurotoxique, le moindre défaut de technique (traumatisme, infection) pouvant produire la mort de l'animal en expérience ; ensuite il faut préciser ce qui distingue les propriétés neurotoxiques des propriétés générales des toxines.

Pour être appelée *neurotoxique*, une substance doit léser électivement les centres nerveux, ou du moins produire dans les autres tissus des lésions tellement minimes qu'elles en sont négligeables.

Nous pouvons dire, par exemple, que la toxine tétanique est neurotoxique, les expériences de Courmont et Doyon

(1) Widal, Sicard, Lesné. — C. R. S. B., 1898.

établissant de façon sûre qu'elle lèse seulement le tissu nerveux.

Dans d'autres substances, la propriété neurotoxique n'est pas pure ou spécifique, mais associée à d'autres propriétés cytotoxiques. La toxine diphtérique, par exemple, produit, en dehors de son action nocive sur les centres nerveux, des lésions de dégénérescence dans le foie et le rein (H. Claude). Il en est de même du sérum d'anguille, qui est bien neurotoxique, mais aussi hémolytique.

Nous étudierons exclusivement les substances neurotoxiques pures, parce qu'elles ressemblent davantage aux neurotoxines artificielles avec lesquelles nous voulons les comparer.

En effet, ainsi entendue, la propriété neurotoxique peut être artificielle ou spontanée.

Depuis 1900, on sait préparer artificiellement du sérum neurotoxique. Delezenne l'a obtenu le premier. Beaucoup de travaux consécutifs n'ont fait que répéter ses expériences sur une échelle moins vaste, avec une technique et des résultats moins sûrs. Peu après la publication de Delezenne, paraissaient les recherches de Centanni, qui a réussi par des injections répétées à immuniser des animaux contre le sérum neurotoxique.

Enriquez et Sicard ont, la même année, réussi à préparer un sérum neurotoxique peu actif. Ravenna en 1902 trouve que la propriété neurotoxique n'apparaît pas infailliblement. Boeri, la même année, montre qu'à faibles doses le sérum neurotoxique produit un effet excitant. En 1903, Pirone répète avec des résultats comparables les expériences de Delezenne. Enfin, en 1901, A. Delille précise les conditions de préparation du sérum neurotoxique par immunisation rapide.

Nous avons réuni dans une rapide revue les résultats obtenus par ces auteurs.

La première partie de notre thèse a été consacrée à cette étude.

Dans la seconde, nous avons étudié en groupe les substances neurotoxiques spontanées ; telles sont les sécrétions de certains microbes (bacille tétanique), les venins des colubridés et enfin le sérum humain dans certaines maladies (épilepsie).

Ces substances présentent beaucoup de propriétés communes avec les sérums neurotoxiques artificiels. Une idée venait naturellement à l'esprit. Les neurotoxines spontanées, quoique infiniment plus actives que les artificielles, doivent avoir une structure physico-chimique comparable ; leurs antisérums n'auraient-ils pas un effet immunisant à l'égard des neurotoxines artificielles ou d'autres neurotoxines spontanées ?

Nous nous sommes contenté pour le moment d'essayer si les sérums antitétanique et antivenimeux n'empêchent pas l'action du sérum neurotoxique artificiel. Cette action immunisante paraît ressortir nettement de nos expériences. La difficulté de ces recherches a été notablement augmentée par l'insuffisance de notre matériel. Nous croyons cependant que nos conclusions sont exactes et nous serions heureux si notre tentative provoquait des expériences de vérification.

On peut donc grouper ainsi en « familles » des substances toxiques d'origine très différente, admettre entre elles des analogies physico-chimiques, et chercher à remédier à la nocivité de certaines par des antitoxines énergiques choisies dans la même famille.

Pour être complet, il nous restait à étudier dans une

troisième partie quelle est l'origine de la propriété neurotoxique. Cette question se rattache au problème plus général de l'origine des anticorps. Une remarque nous a amené à lui donner quelque extension. Le succès de la doctrine chimique d'Ehrlich pousse les expérimentateurs à parler d'une foule de substances toxiques et antitoxiques nouvelles qui sont caractérisées par une simple propriété biologique. M. le professeur Carrieu a attiré notre attention sur ce langage inexact qui mêle constamment une hypothèse à des faits expérimentaux.

On verra que nous avons évité toute interprétation théorique dans la narration des phénomènes. Nous avons réservé pour la dernière partie l'exposé des diverses hypothèses générales sur la doctrine des anticorps, essayant surtout de montrer que la théorie physique, si complexe et si incomplète soit-elle, est un exemple d'interprétation *possible* en dehors de l'hypothèse dangereuse de substances innombrables et spécifiques.

En résumé, notre thèse, étudiant en général la propriété neurotoxique, comprend une revue générale sur les sérums neurotoxiques artificiels, un essai expérimental sur la parenté des substances neurotoxiques, une modeste réaction contre le langage chimique excessif à l'heure actuelle.

PREMIÈRE PARTIE

PROPRIÉTÉ NEUROTOXIQUE ARTIFICIELLE

Pour rassembler les résultats obtenus jusqu'à ce jour au sujet du sérum neurotoxique, nous allons étudier successivement les conditions de sa production, son mode d'action et enfin les sérums antineurotoxiques.

A. — Production du sérum neurotoxique artificiel.

1° *Substance injectée.*

La loi générale de la formation des cytotoxines est la suivante : pour obtenir un sérum cytotoxique spécifique pour un tissu donné, il faut injecter à un animal, à plusieurs reprises, une émulsion de ce tissu. De la façon de préparer l'émulsion nerveuse dépendent en grande partie les qualités du sérum obtenu. On doit assurer : 1° l'asepsie de l'émulsion ; 2° sa pureté.

Il est facile d'obtenir une émulsion de centres nerveux aseptique ; les précautions chirurgicales habituelles suffisent. Après avoir ouvert aseptiquement la cavité crânienne, on prélève les centres nerveux, on les broie dans un mortier stérilisé, on les étend avec du sérum artificiel

stérilisé et après filtration sur une compresse on obtient une émulsion laiteuse propre à l'injection.

Il est important de ne conserver dans l'émulsion que les centres nerveux à l'exclusion de tous les autres tissus. On comprendra, en effet, que si l'on injecte en même temps des éléments sanguins, le sérum ainsi obtenu sera aussi hémolytique, et par conséquent non spécifique. Pour obtenir une émulsion pure il faut donc saigner l'animal à blanc, exclure soigneusement tous les fragments de pie-mère et laver plusieurs fois les centres nerveux avec du sérum artificiel. Henderson insiste particulièrement sur ces précautions. Il enlève avec soin la pie-mère et les plexus choroïdes et obtient ainsi un sérum très faiblement hémolytique. Inversement Sartirana alterne les injections de sang défibriné et de centres nerveux; il pense favoriser ainsi l'apparition de la propriété neurotoxique, mais obtient évidemment un sérum à la fois hémolytique et neurotoxique.

Habituellement on se sert de l'encéphale tout entier pour préparer l'émulsion. On aurait pu croire que le sérum obtenu a des qualités différentes, suivant qu'il est préparé avec le cerveau, le bulbe ou la moelle. Delezenne a même essayé de traiter certains animaux exclusivement avec du cerveau, du cervelet, du bulbe ou de la moelle, sans trouver dans le sérum aucune propriété spéciale.

Une émulsion présentant les conditions que nous venons d'énumérer doit avoir l'aspect d'une crème blanche très légèrement grisâtre, facilement injectable.

En 1904, Biery et Petit, poursuivant leurs recherches sur le sérum néphrotoxique, ont obtenu des sérums actifs en injectant non plus les cellules entières, mais seulement les nucléoprotéides (véritables éléments spécifi-

ques du tissu). Après 3 ou 4 précipitations de ces nucléoprotéides par l'acide acétique, on obtient un liquide incolore duquel les nucléoprotéides sont encore précipitées, puis lavées à l'eau, à l'alcool et à l'éther. Après dessiccation à l'étuve on les redissout dans une solution faible de carbonate de chaux et on peut les injecter.

Il serait souhaitable de voir appliquer cette méthode à la préparation du sérum neurotoxique.

D'après certains, les centres nerveux qui ne provoquent pas la formation d'anticorps à l'état normal pourraient le faire à l'état pathologique : Ravenna a eu l'idée d'injecter à la chèvre des encéphales de lapins morts tétaniques. La chèvre, qui ne réagit pas avec des encéphales de lapin neuf, fournit ainsi traitée un sérum neurotoxique pour le lapin. Ce sérum doit son action à une neurotoxine spéciale et non au poison tétanique. Il semble difficile d'interpréter ce fait curieux s'il est confirmé, et d'en tirer des conclusions.

2° *Animal soumis à l'injection.*

Il faut habituellement, pour que la propriété cytotoxique apparaisse dans le sérum, que l'animal soumis à l'injection reçoive des tissus d'un animal d'espèce différente. Tandis que pour les autres sérums, surtout pour le sérum hémolytique, les animaux peuvent être d'espèce rapprochée (cobaye, lapin, etc.), il faut pour le sérum neurotoxique s'adresser à des espèces très éloignées. Les premières tentatives de Delezenne, qui avait choisi le lapin comme « animal fournisseur » et le cobaye comme « récepteur » n'eurent aucun résultat appréciable. Il en fut de

même des expériences de Enriquez et Sicard qui injectaient à des lapins une émulsion de cerveau de chien.

En Italie, on emploie beaucoup le lapin et le mouton (Centanni), le lapin et la chèvre (Ravenna). Les meilleurs animaux sont le chien comme fournisseur et le canard comme récepteur ; Metchnikoff avait déjà employé le pigeon et le rat. Il faut remarquer que les jeunes chiens sont moins sensibles à l'action du sérum neurotoxique ; pour bien mettre en évidence ses effets, il faut donc choisir des chiens adultes.

3° *Technique de l'immunisation.*

Tous les expérimentateurs ont choisi la voie péritonéale, pratiquant l'injection avec les précautions et la technique habituelles. La quantité de substance injectée est très variable, elle est ordinairement progressive. Delezenne allait de 8 grammes à 20 et plus. A la fin de l'immunisation nous injections à nos canards 3 encéphales de lapin émulsionnés dans 60 cc. de sérum.

L'immunisation a été poursuivie pendant très longtemps par certains auteurs. Centanni n'a obtenu son sérum neurotoxique qu'après 7 mois 1/2. Delezenne attend deux mois ; il pratique 5 ou 6 injections.

A. Delille a signalé une méthode qui permet d'obtenir en très peu de temps un sérum neurotoxique actif. Il prépare une émulsion d'encéphale de chien dont 5 cc. cubes contiennent 1 gr. de substance nerveuse. Chaque cinq jours il injecte 5 cc. de cette émulsion dans le péritoine d'un cobaye. A partir de 5 à 6 injections, le traitement est suffisant.

Nous avons préparé nos canards par une méthode analogue. Nous pratiquons deux fois par semaine des

injections progressives. Notre canard n° 2 par exemple a reçu en l'espace de 23 jours 13 encéphales de lapin sans en être notablement incommodé.

Après 6 ou 7 injections, il est inutile de pousser plus loin le traitement ; ainsi que l'a démontré Delezenne, le sérum de l'animal récepteur acquiert bientôt un maximum d'action toxique qu'il est impossible de dépasser.

La réaction de l'animal soumis aux injections est variable suivant son espèce et la quantité de substance injectée. Les cobayes sont très sensibles. A. Delille en a perdu un assez grand nombre avec des doses faibles quoique fréquemment répétées. Les lapins le sont encore plus à l'égard du cerveau du chien, ils meurent souvent dès la première injection. Le seul que nous ayons soumis à des injections est mort à la quatrième ; il avait reçu, il est vrai, deux encéphales de poulet. Les canards résistent mieux, ils succombent rarement, présentent de la fièvre et de l'amaigrissement après chaque injection, mais regagnent rapidement leur poids primitif (Delezenne). Nous avons observé les mêmes phénomènes ; 4 ou 5 jours après la dernière injection, nos canards se portaient aussi bien qu'avant l'immunisation.

Le pouvoir neurotoxique apparaît dès la seconde ou la troisième injection. Vires (expérience inédite) l'a vu apparaître dès la première. Ce pouvoir s'accroît peu à peu au cours de l'immunisation pour acquérir bientôt, comme nous l'avons vu, un maximum d'effet toxique.

Pour saigner l'animal récepteur on doit attendre 4 ou 5 jours après la dernière injection ; la lutte entre l'organisme et la substance injectée est terminée et le sérum présente le pouvoir neurotoxique.

Ravenna prétend que ce pouvoir apparaît de façon in-

constante chez l'animal traité. Cependant tous les autres expérimentateurs ont trouvé sûrement une propriété neurotoxique dans le sérum, avec des intensités différentes il est vrai.

B. — Action du sérum préparé.

Le sang est retiré aseptiquement d'une artère ou d'une veine. Sa coagulation fournit le sérum actif. Nous avons employé tantôt la centrifugation, tantôt la coagulation spontanée. Le procédé de Delezenne nous semble le plus commode puisqu'il fournit le plus de sérum. Il consiste à recueillir le sang du canard directement dans des tubes à centrifugation et à centrifuger immédiatement, en présence d'un fragment de tissu.

1° *Voies d'introduction.*

La voie d'introduction habituelle des toxines est la voie sanguine. Aussi divers auteurs ont-ils essayé l'action du sérum neurotoxique par injections intraveineuses. Un fait singulier (Centanni), c'est que le sérum, toxique par contact direct avec le cerveau est, au contraire, très bien supporté en injections intraveineuses. Une quantité de 20 à 30 doses, mortelle pour le cerveau, ne donne dans les veines que des effets très légers transitoires attribuables à une simple action de sérum hétérogène. Il est assez difficile d'expliquer cette diversité d'action suivant la voie d'introduction. Il semblerait que le revêtement endothélial exerce une action préventive. Centanni a montré que, si l'on injecte à un lapin une grande quantité de sérum neurotoxique par voie veineuse, il n'éprouve aucun trouble alors que son propre sérum qui s'est ainsi chargé de substance

neurotoxique est devenu toxique par injection intracérébrale.

Henderson arrive à des conclusions analogues sur l'inefficacité relative des injections intravasculaires. Il explique ce fait par l'affinité de la sensibilisatrice pour l'endothélium des vaisseaux aussi bien que pour les celludes nerveuses. La sensibilisatrice se fixerait sur l'endothélium et serait ainsi gaspillée. L'expérience de Centanni, que nous venons de citer plus haut, infirme cette hypothès

Ricketts et Rothstein cependant ont employé avec succès les injections intravasculaires. Ils pratiquent des injections intraveineuses ou intraartérielles à des cobayes à la dose de 2 cc., et ils obtiennent leur mort à des intervalles variant entre 10 et 40 minutes (Henderson).

Ce résultat paradoxal ne doit pas étonner, si l'on tient compte du pouvoir hémolytique du sérum préparé par Ricketts et Rothstein. Remarquablement plus hémolytique que d'habitude, leur sérum de lapin provoquait probablement des troubles vasculaires dans l'encéphale et secondairement des symptômes d'intoxication. Il faut penser que leur sérum avait été préparé avec une émulsion mixte de centres nerveux et de sang.

Il reste donc établi que le sérum neurotoxique introduit par voie veineuse n'a pas d'action appréciable. Ce caractère n'est pas d'une grande importance et ne se retrouve pas dans les substances neurotoxiques spontanées qui, beaucoup plus actives, peuvent agir par voie veineuse et sous-cutanée, même à très faible dose.

Dès 1898, Roux et Borrel ont fait remarquer que certains poisons ayant une affinité spéciale pour les cellules nerveuses agissent bien mieux par injection directe dans

les centres nerveux ; « l'inoculation intracérébrale est un excellent moyen de vaincre l'apparente insensibilité des animaux vis-à-vis de l'inoculation sous-cutanée. »

Ces injections intracérébrales doivent être pratiquées avec une technique très minutieuse sur laquelle on a insisté depuis longtemps. Comme Delezenne, nous avons suivi pour les lapins la technique de Roux et Borrel. Nous usions d'une petite seringue de 1/2 cc. pour injections d'huile grise et d'une fine aiguille de Pravaz. Après incision de la peau un peu en arrière de la ligne qui réunit la commissure des paupières, nous pratiquons dans le crâne, à deux millim. de la ligne médiane un petit orifice à l'aide d'un foret. L'aiguille est introduite de 6 à 7 millim. et l'injection est poussée avec une extrême lenteur (3 minutes environ).

L'injection intracérébrale pratiquée à des chiens est plus facile et plus sûre. Elle doit être faite dans les lobes frontaux, en avant du *sulcus cruciatus*, en dirigeant l'aiguille longue et très fine en avant et un peu obliquement en dehors (Pirone).

La dose du sérum neurotoxique à injecter est variable suivant l'espèce. Chez le lapin, on doit employer des doses minimes. Delezenne, avec le sérum normal de cobaye, a pu pratiquer des injections intracérébrales de 0,5 à 0,6 cc. par kilogr., sans accident.

Néanmoins, il est préférable d'employer des quantités beaucoup moindres. Dans notre première série d'expériences, nous avons injecté 0,5 cc. par lapin, c'est-à-dire environ 0,25 cc. par kilogr. d'animal ; dans la seconde série, avec des lapins de plus forte taille, nous sommes allé jusqu'à 1 cc. (0,4 par kilogr. d'animal), dose qui mainnant nous paraît un peu trop forte.

Une injection rapide, risquant de léser mécaniquement

les centres nerveux, doit être évitée. Il est bon de noter exactement la durée de l'injection. Baroncini et Giacometti font durer en moyenne 5 minutes une injection de 0,75 cc. chez le lapin. La durée de nos injections variait entre 2 et 3 minutes, suivant la dose.

Nous avons essayé d'injecter le sérum par voie rachidienne. Boeri, croyons-nous, l'avait fait avec succès en 1902. Il parle d'injection *sous-arachnoïdienne* sans préciser s'il s'agit du cul-de-sac lombaire. Chez le lapin, malgré la longueur de la moelle, il n'est pas difficile de pénétrer par ponction lombo-sacrée dans le cul-de-sac dural. Nous avons tenté l'opération quatre ou cinq fois, sans pouvoir retirer par l'aiguille du liquide céphalo-rachidien ; de sorte qu'il est impossible d'affirmer si le sérum injecté a pénétré dans l'espace sous-arachnoïdien. Quoi qu'il en soit, nous avons obtenu, après chaque injection, une paraplégie passagère, peut-être *traumatique*. Une autre fois, l'animal est mort le lendemain, sans que nous ayons pu suivre les phénomènes d'intoxication. Nous avons abandonné cet essai pour reprendre les injections intracérébrales, plus sûres, à notre avis, malgré les difficultés de la technique.

2° *Réalité et caractères de la propriété neurotoxique.*

Il est de règle qu'un animal ayant reçu directement dans l'encéphale du sérum préparé à dose convenable, meure ou du moins présente des phénomènes nerveux graves. La mort est-elle due à une cause banale ou à la propriété neurotoxique du sérum ?

On pourrait d'abord l'attribuer au traumatisme. Mais nous savons que des doses même beaucoup plus considérables de sérum non préparé ne produisent que des trou-

bles légers et transitoires. Si la mort n'est pas due à une cause mécanique, il faut néanmoins se méfier du traumatisme possible et éliminer les expériences au cours desquelles l'injection intracérébrable a été suivie d'hémorragie même légère.

L'infection est-elle en cause ? Le sérum est toujours recueilli aseptiquement sans doute, mais même s'il était souillé de façon quelconque, les phénomènes d'intoxication n'apparaîtraient pas aussi rapidement (*quelques minutes après l'injection dans tous les cas*). L'idéal serait d'imiter Henderson. Il fait toujours sur agar et en bouillon, des cultures de dure-mère, de la surface de la pie-mère et des ventricules cérébraux. C'est une précaution absolument nécessaire, dit-il, car il a trouvé une fois des bactéries dans du sérum neurotoxique, et une autre fois dans du sérum normal de lapin. Bien entendu, il laissa de côté ces deux expériences.

On nous a fait l'objection suivante : « Le canard dont vous retirez le sérum a été soumis à de nombreuses injections intrapéritonéales, il a pu être infecté, son sérum contient des toxines banales dont l'action se manifeste immédiatement au moment de l'injection intracérébrale. » Il est facile de réfuter cette assertion en faisant remarquer que l'injection intraveineuse de 30 doses mortelles de sérum reste sans effet, chose qui ne se produirait pas s'il contenait des toxines banales. De plus, d'autres sérums hépatotoxiques, néphrotoxiques préparés de la même façon que le sérum neurotoxique, et qui devraient dans l'hypothèse contenir les mêmes toxines, ne produisent aucun trouble grave en injection intracérébrale.

Il faut donc conclure que le sérum préparé a acquis la propriété nouvelle de léser le système nerveux.

Nous allons étudier son action en détail.

Les effets du sérum neurotoxique varient suivant les doses employées.

Le début des phénomènes suit de très près l'injection. Habituellement l'action est immédiate et elle ne se fait jamais attendre plus de quelques minutes. Delezenne a noté des cas de mort presque foudroyante. « Quelques minutes après l'injection, les animaux présentaient de la parésie qui allait rapidement en s'accentuant. Incapables de se tenir sur leurs membres, ils tombaient bientôt sur le côté, essayaient quelques mouvements convulsifs et mouraient par paralysie des muscles respiratoires. »

Avec des doses moindres on peut analyser de façon plus précise les phénomènes. Le chien ayant reçu l'injection, après quelques minutes d'inquiétude, présente une démarche paresseuse et plus ou moins chancelante. Au bout d'une demi-heure il ne peut se maintenir debout qu'avec une extrême difficulté. A ce moment apparaissent les crises convulsives. Celles-ci ressemblent parfois à une véritable attaque d'épilepsie. « Rien ne manquait au tableau, dit Delezenne, cri initial, salivation, convulsions toniques et cloniques, miction. » Ces crises sont faciles à provoquer et se répètent spontanément. La contracture des muscles du squelette donne aux animaux des attitudes caractéristiques : membres en extension complète, opisthotonos, trismus.

Cette période d'excitation qui dure environ 7 à 8 heures est remplacée par une période de paralysie presque complète, qui se termine par la mort.

Pour le lapin, les syptômes observés sont un peu différents mais non moins nets.

Voici schématisé le tableau de l'intoxication tel qu'il résulte de nos expériences. Presque immédiatement après

l'injection, le lapin reste immobile et obnubilé. Il présente une respiration rapide et très ample. L'animal ne répond pas aux faibles excitations et se tient difficilement sur ses pattes.

Si on le pique violemment, il fait péniblement un ou deux pas et s'arrête de nouveau immobile. Cette parésie est notablement accentuée au train postérieur. Les crises convulsives apparaissent plus tard que chez le chien, au bout de 7 à 8 heures, parfois après 12 ou 15. L'animal pousse de petits cris, présente quelques mouvements dans les pattes de devant. On perçoit parfois des grincements de dents très intenses pendant plusieurs secondes. Dès ce moment on peut provoquer des crises épileptiformes. A la suite d'une violente excitation, l'animal crie, présente des convulsions dans les membres supérieurs et inférieurs et reste pendant quelque temps en contracture, la tête fortement renversée en arrière, les membres en extension. Cette attaque peut se répéter assez souvent et à des intervalles rapprochées. Pendant ce temps la parésie augmente de plus en plus. Les membres inférieurs deviennent insensibles et l'anesthésie remonte peu à peu. La mort survient entre 18 et 20 heures.

Dans un cas le lapin a présenté, 3 heures après l'injection, des mouvements de manège sinistrogyres. Ils ont duré quelques heures, puis les phénomènes ont repris leur cours habituel,

On note souvent l'émission d'urine pendant les accès ou en dehors d'eux. Enfin Centanni et A. Delille ont insisté sur l'hypothermie due, d'après ce dernier, au collapsus cardiaque. En somme, les caractéristiques de l'intoxication sont : la paralysie progressive, les troubles respiratoires, les crises épileptiformes.

A dose très faible, le sérum neurotoxique a un effet exci-

tant très marqué. Boeri, qui a signalé cette propriété, montre par de nombreux tracés que 0,5 cc. de sérum neurotoxique introduit dans l'espace sous-arachnoïdien du lapin détermine une durable et extraordinaire augmentation de l'excitabilité des centres nerveux. On peut espérer, croit-il, que ces propriétés excitantes et dynamogéniques du sérum neurotoxique pourraient trouver une application thérapeutique. Ce pouvoir excitant à faibles doses est d'ailleurs une propriété générale des sérums cytotoxiques.

Certaines conditions peuvent modifier l'action du sérum préparé. La propriété neurotoxique semble diminuer rapidement avec le temps. Au cours de nos expériences nous avons remarqué que le sérum conservé pendant deux ou trois jours est beaucoup moins actif que le sérum frais. Ravenna avait déjà observé ce fait et montré expérimentalement qu'au bout de cinq jours il y avait atténuation du pouvoir toxique du sérum. On pouvait s'attendre à cette particularité qui s'observe aussi pour les sérums hémolytiques.

Voici encore la confirmation d'une notion générale. Le chauffage à 55° fait disparaître dans le sérum la propriété neurotoxique. L'addition au sérum chauffé d'un sérum frais quelconque la fait reparaître. Boeri a signalé le phénomène dès 1902. Baroncini et Giacometti ont repris cette étude. Pour eux, l'addition d'une faible quantité de sérum neuf rend au sérum chauffé une action toxique légèrement inférieure à l'action toxique primitive. Ces auteurs choisissent trois chèvres de même poids et leur injectent une même quantité de sérum. La chèvre qui reçoit le sérum préparé meurt en 5 jours, celle qui reçoit le sérum chauffé à 55° ne présente aucun phénomène d'intoxication et enfin celle qui reçoit le sérum chauffé avec addition de sérum neuf manifeste des symptômes graves.

Pirone a essayé la même expérience avec du sérum de canard préparé, injecté à un chien. Il chauffe à 50° et ajoute du sérum frais de cheval, dont l'alexine serait plus active. L'injection intracérébrale détermine seulement quelques phénomènes comateux légers, passagers et tardifs. Cette expérience négative et unique n'infirme pas, à notre avis, celles de Baroncini et Giacometti.

Centanni a pu répéter, avec le sérum neurotoxique, l'expérience de Wassermann et Takaki. Une émulsion de système nerveux de lapin normal et de sérum neurotoxique, en proportion de 1/5, est laissée en contact pendant plus de 24 heures. Après centrifugation, on injecte à un lapin le volume correspondant à une dose mortelle ; cette dose reste inoffensive.

3° *Spécificité relative de la propriété neurotoxique.*

Le sérum neurotoxique limite-t-il son action au tissu nerveux ? à l'animal « fournisseur » ? est-il le seul à léser les centres nerveux ?

Le sérum neurotoxique de Ricketts et Rothstein est dix fois plus hémolytique que le sérum ordinaire : mais nous avons déjà fait remarquer que ce sérum est trop différent des sérums neurotoxiques artificiels pour entrer en ligne de compte.

D'après Boeri, le sérum neurotoxique est aussi légèrement hémolytique. Cette propriété est, en tous cas, peu marquée, puisque les autres expérimentateurs ont pu injecter dans les veines des doses énormes sans lésions appréciables (Delezenne, Centanni, Henderson).

On peut se demander si Boeri n'a pas injecté quelques éléments sanguins dans l'émulsion de centres nerveux. Il n'est d'ailleurs pas extraordinaire qu'une émulsion

même parfaitement pure provoque l'apparition d'un léger pouvoir hémolytique.

Ne savons-nous pas que le sérum néphrotoxique est légèrement hépatotoxique. Quoi qu'il en soit, la propriété hemolytique du sérum neurotoxique est minime.

On a bien souvent recherché si le sérum préparé était actif seulement pour l'espèce qui avait fourni les centres nerveux. Delezenne a montré que le sérum neurotoxique pour le chien est très faiblement toxique pour le chat, et Ravenna pour le lapin. Mais ici encore ces propriétés toxiques sont presque insignifiantes en comparaison avec l'action sur le chien. Wassermann et Schütze avaient déjà montré que le sérum précipitant pour le sang de l'homme l'était aussi mais très légèrement pour celui du singe.

Des sérums préparés avec des tissus autres que les centres nerveux ne semblent pas avoir une action appréciable sur ces derniers. Delezenne a observé qu'on pouvait injecter dans le cerveau d'un chien sans produire d'accidents nerveux jusqu'à 0,4 ou 0,5 cc. par kilogr. de sérum hémolytique pour le chien. Boeri prétend cependant que le sérum hémolytique est un peu neurotoxique.

Nous pouvons donc conclure que le sérum neurotoxique possède une action élective très nette pour le système nerveux et l'animal qui a fourni le tissu immunisant. Sa spécificité n'est pas absolue, mais ses propriétés hémolytiques, et son action sur les espèces voisines, sont infimes en comparaison de la propriété neurotoxique.

1° *Lésions du système nerveux.*

Tous les expérimentateurs ont étudié les lésions des centres nerveux produites par le sérum neurotoxique

(Delezenne, Centanni, Pirone, Ricketts et Rothstein, Henderson, A. Delille, etc.), sans leur trouver de caractère spécifique.

Centanni a décrit du gonflement, de la vacuolisation cellulaire, de la chromatolyse. A. Dellile trouve les mêmes lésions de désintégration cellulaire, de chromatolyse, il pense que la congestion et la diapédèse concomitante sont secondaires.

C. — Sérums antineurotoxiques.

Dès 1900, Centanni a montré que l'on peut obtenir chez le lapin un sérum antineurotoxique par injections intraveineuses répétées de sérum neurotoxique. Il pratiqua trois injections intraveineuses de 5 cc. à 5 jours de distance et put observer que les choses se passaient comme pour les autres sérums cytotoxiques.

Frappé par les caractères communs qui unissent les sérums neurotoxiques artificiels aux substances neurotoxiques spontanées, nous avons eu l'idée de rechercher s'il est possible d'immuniser le lapin contre le sérum neurotoxique par une injection préalable de sérum antitétanique ou antivenimeux.

Nous avons d'abord essayé le sérum antivenimeux. A un lapin ayant reçu une injection sous-cutanée de sérum antivenimeux quatre jours auparavant, nous avons injecté 1/2 cc. de sérum neurotoxique. Il n'a présenté que des troubles très légers et fugaces immédiatement consécutifs à l'injection, tandis qu'un lapin témoin présentait des symptômes beaucoup plus graves de parésie et de dyspnée.

Dans une nouvelle série d'expériences nous avons groupé quatre lapins de poids à peu près égal. Deux étaient neufs, les deux autres avaient reçu deux heures aupara-

vant 3 cc. de sérum antitétanique pour l'un, antivenimeux pour l'autre. Les lapins neufs reçurent en injection intracérébrale l'un 1 cc., l'autre 0,5 cc. de sérum neurotoxique, les lapins immunisés 1 cc. chacun.

Ces derniers, malgré la dose considérable de sérum neurotoxique, n'ont présenté aucun trouble important. Les lapins neufs au contraire ont été nettement intoxiqués. Celui qui avait reçu 1 cc. est mort vingt heures après au milieu de phénomènes convulsifs et paralytiques marqués; l'autre a présenté une parésie généralisée et une dyspnée assez intense pendant quelques heures.

Une troisième série a fourni des résultats moins nets, les lapins neufs n'ayant présenté que des troubles très légers dus sans doute à l'inefficacité du sérum neurotoxique employé.

Ces expériences sont trop peu nombreuses pour qu'on en puisse tirer une conclusion ferme. Nous tenons simplement à mettre en lumière qu'aucun des animaux traités avec les sérums préventifs n'a jamais présenté de troubles graves consécutivement à l'injection de sérum neurotoxique.

DEUXIÈME PARTIE

PROPRIÉTÉ NEUROTOXIQUE SPONTANÉE

Il existe dans la nature des substances qui possèdent spontanément la propriété neurotoxique. Il va sans dire que nous éliminons de notre étude les poisons alcaloïdes du système nerveux, tels que la strychnine ; seules les substances albuminoïdes ou toxines peuvent nous servir de point de comparaison avec ces sérums neurotoxiques artificiels.

La propriété neurotoxique spontanée est assez répandue, on la trouve chez des microbes, des ophidiens, chez l'homme dans certains cas pathologiques. Les sujets qui possèdent cette propriété sont on le voit d'espèce extrêmement variée et leur pouvoir commun résulte sans doute de ressemblances physico-chimiques fortuites.

L'étude de ces substances neurotoxiques est précieuse, car infiniment plus actives que les sérums artificiels, elles présentent un sujet plus sensible d'analyse et permettent d'expliquer la pathogénie de certaines affections encore mystérieuses.

a) Un modèle de propriété neurotoxique : la toxine tétanique.

Le tétanos se manifeste par de l'hyperthermie, des contratures : voilà bien le résultat de l'intoxication exclusive des centres nerveux, comparable au syndrome produit par la neurotoxine artificielle.

La toxine tétanique est d'une virulence telle que l'injection sous-cutanée suffit largement à produire des phénomènes d'intoxication provoquant rapidement la mort.

1/1.000.000 de centim. cube peut tuer une souris ; 2 cc. un cheval. Le tétanos accidentel de Nicolas est classique. Dans ce cas, une aiguille de Pravaz simplement humide de culture filtrée suffit pour provoquer un tétanos de 11 jours.

A plus forte raison est active l'injection intracérébrale, ainsi que l'ont montré Roux et Borrel.

L'action élective de la toxine tétanique sur les centres nerveux a été prouvée par de nombreuses expériences.

Nous rappellerons simplement celles de Wassermann et Takaki. Ces auteurs ont démontré que la toxine tétanique est neutralisée par le mélange *in vitro*, avec les centres nerveux de certains mammifères. Il est difficile d'interpréter cette expérience. D'après certains (théorie d'Ehrlich), il y aurait combinaison chimique de la toxine avec le protoplasma nerveux ; pour d'autres, il y aurait simple fixation physique, etc. Quoi qu'il en soit, ce phénomène de fixation prouve la grande affinité de la toxine tétanique pour les centres nerveux.

Courmont et Doyon ont essayé, par une analyse physiologique précise, de prouver la localisation des effets toxiques du poison tétanique sur l'appareil nerveux. Les symptômes tétaniques consistant presque exclusivement

en contractures, ces auteurs ont cherché quelle portion de l'arc réflexe est excitée par la toxine. Ils ont d'abord montré que le poison n'agit pas directement sur le muscle. On sait que le curare inhibe l'action des plaques motrices nerveuses situées dans les muscles. Il suffit de curariser un lapin ou mieux une grenouille tétanique, pour supprimer les phénomènes de contracture. Le tissu musculaire reste bien soumis à l'action de la toxine ; s'il ne se contracture pas, c'est que cette dernière n'exerce pas une action directe sur lui. La toxine tétanique agit donc exclusivement sur le système nerveux, *c'est une neurotoxine.*

Courmont et Doyon ont ensuite essayé de chercher sur quels éléments de l'arc nerveux agit le poison. Ceci importe peu pour notre étude. Il suffit de savoir que :

« La toxine tétanique n'est pas un poison musculaire ; elle agit sur le système nerveux. La dissociation du point intéressé du système nerveux est impossible. »

La toxine tétanique présente certaines particularités :

Nous avons vu qu'elle est d'une activité extrême et produit rapidement la mort.

Un de ses caractères intéressants est la nécessité d'une période d'incubation. Cette période d'état normal apparent entre l'injection de la toxine et l'apparition des contractures est fatale. Elle ne dépend pas de la dose de toxine injectée, puisque chez un chien de 15 kilogr. après injection de *358 cc.* de culture filtrée très active, la dyspnée et les contractures ne sont apparues que 20 heures après l'injection (Courmont et Doyon). La période d'incubation ne représente pas le temps que la toxine mettrait à gagner les centres nerveux, puisque l'injection intracérébrale, ainsi que l'ont montré Roux et

Borrel, nécessite une incubation de 8 à 12 heures chez le lapin.

Cette nécessité d'une incubation est spéciale à la neurotoxine tétanique et ne se retrouve ni dans les autres neurotoxines, ni dans aucune toxine en général.

Behring et Kitasato ont réussi, en 1890, à préparer un sérum antitétanique très actif. En injections hypodermiques, il est seulement préventif. Nous avons vu que le sérum antitétanique immunise non seulement contre le poison du tétanos, mais contre d'autres substances neurotoxiques.

b) Sérums et Venins de vertébrés.

Si nous remontons dans la série des êtres vivants nous découvrirons d'autres substances neurotoxiques.

En 1900, Delezenne a étudié la toxicité du sérum d'anguille pour les centres nerveux; il a montré que par la voie hypodermique, veineuse, ou mieux intracérébrale, ce « poison diffuse avec une très grande rapidité dans toute l'étendue de l'axe cérébro-spinal et détermine des phénomènes bullo-médullaires caractéristiques (mouvements de procursion, convulsions cloniques, contractures »).

Il en est de même pour certains autres sérums (tortue, grenouille). Dans tous ces cas, l'injection intracérébrale est beaucoup plus active que les injections sous-cutanées et veineuses, parce que le tissu nerveux est plus sensible que les autres. Comme on peut observer par une voie d'introduction favorable des lésions nettes des autres tissus. (hémolyse), ces sérums ne doivent pas être considérés comme possédant une propriété neurotoxique pure.

Le venin des serpents présente habituellement des

propriétés à la fois hémolytiques et neurotoxiques. Certains cependant sont presque exclusivement neurotoxiques. Leur action se manifeste nettement par des phénomènes bulbaires. Chez le singe, par exemple, on voit apparaître d'abord le ptosis, signe de lésion des noyaux moteurs oculaires. La paralysie atteint peu à peu les autres centres bulbaires, particulièrement celui du pneumogastrique d'où asphyxie de l'animal. Quand le venin est exclusivement neurotoxique, il n'altère ni la forme ni la couleur des globules; introduit dans le cœur il ne modifie pas la régularité des contractions tant que les centres nerveux sont intacts.

Calmette a préparé un sérum antivenimeux. Ce sérum est polyvalent, c'est-à-dire à la fois antihémolytique et antineurotoxique.

c) *Propriété neurotoxique du sang des épileptiques.*

On pourrait être étonné au premier abord de voir réunis dans un même chapitre le tétanos et l'épilepsie-névrose. Ces deux maladies semblent en effet très différentes : l'une est d'origine microbienne, évolue de façon rapide avec de l'hyperémie, des contractures et l'intégrité habituelle du psychisme ; tandis que l'autre, mal mystérieux, presque aussi inconnu à l'heure actuelle que dans l'antiquité, apparaît dans la jeunesse sans raison apparente, présente une durée presque indéfinie et s'accompagne habituellement de lésions profondes de l'intelligence.

Il est cependant facile de voir leur analogie, si l'on tient compte que les deux maladies sont caractérisées presque exclusivement par des symptômes nerveux : dans l'une (le tétanos) l'atteinte est particulièrement bulbo-médullaire ; dans l'autre, elle semble siéger dans l'écorce cérébrale et

affecter aussi bien la zone psychique que la zone motrice. De plus, tandis que le tétanos est une intoxication rapide par des toxines microbiennes très violentes, l'épilepsie apparaît à l'heure actuelle comme une auto-intoxication chronique par une substance neurotoxique, se manifestant par des paroxysmes ou crises nerveuses sous une influence encore inconnue.

C'est pourquoi nous avons classé ce sérum des épilepsies dans la catégorie des poisons neurotoxiques spontanés.

La crise épileptique, en effet, peut être expliquée de deux façons :

1° Le système nerveux, lésé de façon héréditaire ou acquise, est en état de prédisposition locale ; chaque fois que des toxines banales endo ou hétérogènes se trouveront dans l'organisme, il réagira par des crise sépileptiques.

2° La crise épileptique résulte de l'action élective sur le système nerveux d'une substance toxique encore indéterminée. La prédisposition locale du cerveau épileptique ne peut pas être considérée comme cause essentielle de la crise.

La première théorie nous paraît inadmissible pour les raisons suivantes :

Il existe bon nombre de malades dont le système nerveux est en état de prédisposition locale et qui ne sont pas épileptiques ; les alcooliques, les aliénés à hérédité chargée, les dégénérés, etc., présentent une moindre résistance cérébrale, peuvent même sous l'influence d'une intoxication banale faire des crises épileptiformes passagères, mais n'arrivent jamais aux crises convulsives répétées et aux équivalents psychiques de l'épilepsie essentielle.

De plus et surtout, si une intoxication banale exogène ou endogène provoquait les crises chez les épileptiques, la moindre maladie, pneumonie, typhoïde, survenant chez eux et déterminant de la toxémie, provoquerait un grand nombre d'attaques, ce qui ne s'observe pas en clinique.

Sans doute, on démontre facilement que nombre de causes banales peuvent provoquer des crises épileptiformes, (anémie cérébrale, intoxication acide, excitation réflexe). La question n'est pas de connaître toutes les causes possibles de la crise épileptiforme, mais de rechercher l'excitant pathologique réel de l'épilepsie névrose.

Toutes les causes plus haut énumérées sont accessoires et productrices d'épilepsie réflexe, et nous croyons que l'on doit attribuer l'origine de l'épilepsie névrose à une propriété *auto-neurotoxique spécifique* de l'organisme épileptique.

Quelques faits expérimentaux en faveur de cette manière de voir montrent que dans certains cas graves le sérum des épileptiques présente même pour les animaux une propriété toxique élective pour les centres nerveux.

Ceni a étudié l'action du sérum des épileptiques sur le développement des œufs de poule. Alors que les œufs de contrôle injectés avec du sérum normal se développaient dans la proportion de 58 à 75 0/0, les œufs injectés avec le sérum d'épileptique présentaient des phénomènes tératologiques prédominant sur le système nerveux dans des proportions variables avec la forme clinique du malade qui avait fourni le sérum. Tandis que certaines formes à la fois motrices et psycho-sensorielles donnaient seulement 6,25 à 8,33 0/0 de développement normal, les formes motrices pures donnaient 30 0/0 environ. Avec le sérum d'un malade de cette dernière catégorie on a même

relevé une proportion de 61 0/0 de cas où l'œuf évoluait normalement.

Les injections intracérébrales ont donné des résultats plus probants. Widal, Sicard et Lesné, par des injections intracérébrales chez le cobaye, ont montré que le sérum de certains épileptiques, en état de mal, pouvait être très toxique. Alors que le sérum de l'homme normal est inoffensif à la dose de 1/10 de cc., le sérum des épileptiques tue le cobaye par injection intracérébrale et donne des convulsions après injection de 1/10 et même, dans certains cas, à 1/20 cc.

« Chez un épileptique à l'état de mal et dont la température atteignait 42°, le sérum recueilli pendant une crise convulsive le jour même de la mort tuait le cobaye, par inoculation intracérébrale, à la dose de 1/40 de cc. » Sapéquée et Dide ont confirmé ces recherches et ont trouvé aussi que le sérum des épileptiques est hypertoxique et convulsivant à la dose de 1/20 et de 1/40 de cc.

Ces expériences permettent de supposer que l'épilepsie est due à un poison autogène et neurotoxique.

Il reste maintenant à chercher quelle est sa nature.

Pour certains, l'épilepsie serait une auto-intoxication acide. Nous empruntons l'exposé rapide de cette théorie à la *Revue générale* de P. Pini.

Haïg admettait que l'asthme, la migraine, l'épilepsie, la mélancolie sont dus à l'accumulation d'acide urique dans la circulation. L'acide urique provoquerait des crises d'épilepsie par la stase et l'hyperhémie cérébrales, résultant de son pouvoir vaso-constricteur. Mais Herter et Smith ont montré que la diminution de l'acide urique au début de l'accès est tout à fait négligeable et que son augmentation après l'attaque doit être considérée comme un *effet* de la crise convulsive. D'ailleurs V. Noor-

den fait remarquer que les résultats de Haïg sont dus à une méthode inexacte.

Krainsky, en 1900, a exposé une théorie plus complexe, d'après laquelle la crise épileptique, résultat de l'altération des échanges physiologiques, serait due à l'accumulation dans le sang de carbamate d'ammoniaque. L'injection de carbamate d'ammonium produit en effet des crises épileptiques chez le lapin. Cette théorie paraît inacceptable à Pini. Celui-ci se demande s'il existe dans le sang des épileptiques une quantité de carbamate d'ammoniaque assez grande pour produire des crises. Il fait remarquer que, puisqu'il faut une dose de 1 gr. 50 par kilogramme d'animal pour produire des crises épileptiformes, l'organisme humain devrait contenir de 60 à 70 grammes de carbamate d'ammonium. Or, à peine peut-on déceler ce sel dans l'urine et dans le sang. De plus Couvreur, dans la clinique de Biswanger, n'a pas confirmé les rapports inflexibies entre l'acide urique et les accès. Il semble donc que l'ingénieuse pathogénie imaginée par Krainsky est trop simple pour s'adapter à la réalité et a été construite, selon l'expression de Pini, *sulla mobile arena*.

D'autres auteurs ont essayé de rapporter la toxine épileptogène à une sécrétion interne viciée, diminuée ou exagérée. On a successivement invoqué une hypo ou une hypersécrétion du corps thyroïde, ou des cellules interstitielles du testicule ou de l'ovaire.

Une théorie beaucoup plus intéressante a été signalée par le professeur agrégé Vires dès 1902 (1).

---

(1) Voir rapport du professeur Raymond pour le prix Herpin, de Genève. *Bulletin Académie de Médecine*, nov. 1902. Le mémoire avait été déposé bien avant cette date.

Cet auteur rappelle qu'il existe des toxines spécifiques pour certains tissus.

Ces cytotoxines, pour une espèce animale, peuvent être produites dans une espèce étrangère (hétérocytotoxines) ou dans l'espèce elle-même (auto-cytotoxines). La première auto-cytotoxine a été préparée par Metalnikoff (1). Il a obtenu chez des cobayes du sérum spermotoxique, même pour les animaux « fournisseurs ». Ne peut-on pas supposer que l'intoxication épileptique n'est pas hétérogène, mais est créée de toutes pièces par l'organisme épileptique ? Telle est l'hypothèse de Vires : « Je pense que l'épilepsie névrose est due à une auto-cytotoxine nerveuse. »

Nous voilà revenu au cœur de notre sujet et nous pouvons dire qu'à l'heure actuelle l'hypothèse pathogénique la plus séduisante au sujet de l'épilepsie névrose est celle d'une *substance neurotoxique spontanée* circulant dans le sang et d'origine hypothétique.

Cette théorie d'une substance auto-neurotoxique est aussi admise par Ceni (2). Cet auteur avait d'ailleurs depuis longtemps affirmé chez l'épileptique l'existence d'un principe toxique et d'un principe antitoxique sans les comparer encore aux cytotoxines.

A la lumière de cette hypothèse nous pouvons maintenant analyser les recherches expérimentales sur la toxicité du sérum des épileptiques.

Il faut étudier successivement l'action de ce sérum en injection intraveineuses :

---

(1) Metalnikoff. —*Annal.* I. P. 1900, page 557.

(2) Ceni.—*Revista sperimentale de Freniatria*, 1903 (30 décembre 1902.)

1° Chez l'animal ;
2° Chez l'homme sain ;
3° Chez l'épileptique.

Chez l'*animal* les résultats ne doivent pas être bien probants, car s'il s'agit d'un pouvoir neurotoxique, celui-ci doit avoir une certaine spécificité pour l'homme. Les résultats expérimentaux confirment nos craintes. D'Abando, Mairet et Vires ont constamment trouvé le sérum hypotoxique, d'autres sans toxicité, d'autres hypertoxique. Dans certaines intoxications particulièrement graves (état de mal), on a pu néanmoins, nous l'avons vu, déceler la propriété neurotoxique du sérum, mais en usant alors d'injections intracérébrales.

On est donc forcé d'étudier la toxicité du sérum épileptique sur l'homme normal et sur l'épileptique lui-même.

Vires et Ceni ont pratiqué ces expériences.

Pour Ceni le sérum peut être hypotoxique dans le cours ordinaire d'une maladie bénigne, il est hypertoxique dans les cas d'épilepsie grave avec symptômes psychiques.

L'*homme normal* recevant en injection du sérum hypertoxique présente « des phénomènes d'intoxication analogues à ceux présentés par les épileptiques, mais moins graves et sans apparition de troubles psychiques et de crises motrices (Ceni). »

Le sérum hypertoxique injecté à des *épileptiques* provoque toujours une aggravation notable des symptômes, malaise céphalique, confusion mentale, crises convulsives, mauvaise nutrition (Vires, Ceni).

« Cette propriété hypertoxique du sérum des épileptiques, si élevée et si nettement spécifique pour l'homme, semble constituer un phénomène caractéristique de l'épi-

lepsie, car il manque dans la plus grande partie des autres formes mentales, même pendant les phases les plus typiques et les plus graves de la maladie (psychose maniaque dépressive, états catatoniques, etc., Ceni).

Cette hypertoxicité du sérum varie chez un même épileptique avec les phases de sa maladie, et nous pouvons dire toujours avec Ceni : « L'apparition de l'hypertoxicité du sang peut précéder même de quelques jours le début des symptômes cliniques caractéristiques de l'état de mal qui marque un état de recrudescence de la maladie. Une telle hypertoxicité doit être considérée non comme un effet mais comme une cause de la crise elle-même. »

Nous pouvons tirer de ces expériences la conclusion suivante : la crise épileptique est due à une substance toxique apparaissant spontanément chez les épileptiques. Ainsi que le montre la clinique, cette substance agit spécialement sur le système nerveux ; le sérum des malades est donc doué d'une *propriété neurotoxique spontanée.*

D'où provient-elle ?

Certains auteurs l'attribuent à une lésion primitive de la cellule nerveuse. Nous savons en effet qu'un organe malade peut déterminer dans le sang des propriétés cytotoxiques. Neledieff, Lindermann, Albarran etc., l'ont vu pour le rein. La ligature d'un uretère, si l'autre rein présente de minimes altérations, détermine la production d'un sérum auto-néphrotoxique. C'est à peu près l'opinion de Ceni et de Vires. Pour ce dernier « la cellule nerveuse de l'épileptique est malade, atteinte dans son fonctionnement bio-chimique, soit par l'hérédité, soit par les causes nombreuses acquises, post-conceptionnelles. Elle fabrique des poisons, poisons qui sont dirigés contre son fonctionnement, contre sa structure, contre son organisation, poisons qui la dérèglent, la troublent, la vicient.

Dide admet la même théorie pour expliquer l'apparition de l'épilepsie post-infectieuse. Il pense qu'au cours de l'infection, des toxines banales (staphylococciques, typhiques, etc.) vont léser les cellules nerveuses. Ces dernières sont détruites et deviennent dès lors dans l'organisme de véritables corps étrangers jouant le rôle d'une injection intraveineuse d'émulsion de centres nerveux. Pour digérer plus facilement ces corps étrangers, les macrophages sécrèteront une sensibilisatrice plus apte à se fixer sur la cellule nerveuse : une véritable neurotoxine. Malheureusement celle-ci exercera ses effets neurolytiques non seulement sur les cellules mortes, mais sur les vivantes, d'où production de l'épilepsie.

La théorie de l'auto-neurotoxine explique bien l'épilepsie héréditaire consécutive soit à l'épilepsie de la mère, soit à des lésions banales du système nerveux. La propriété neurotoxique du sang de la mère passe dans le sang du fœtus suivant le mécanisme bien décrit par Euzière, dans sa thèse sur la Prédisposition locale.

Quel est le siège de la propriété neurotoxique ?

Pour Vires la propriété neurotoxique resterait localisée aux cellules nerveuses, ne passant que rarement dans le sang au moment du paroxysme.

Ceni admet que la propriété neurotoxique se trouve dans le sang, fixée sur les leucocytes. Elle a les caractères communs à toutes les substances toxiques : spécifique et thermostable ; analogue aux sensibilisatrices, elle ne peut agir qu'unie à l'alexine. Si elle se trouvait dans le plasma on ne pourrait comprendre comment l'épileptique n'est pas immédiatement tué par la quantité énorme de toxine circulant dans son organisme.

Beaucoup d'expériences (Ceni, Pearce et Boston, Dide)

tendent à prouver qu'à côté de la propriété neurotoxique, il y aurait dans le sérum de l'épileptique une propriété hémolytique expliquant la violente hémolyse qui accompagne l'attaque.

Il restait à appliquer l'hypothèse de l'auto-neurotoxine à la thérapeutique et au diagnostic de l'épilepsie, selon la méthode générale employée pour toutes les toxines.

Depuis longtemps, Ceni a essayé d'injecter à des animaux du sérum d'épileptique hypertoxique. Ces animaux succombent rapidement sans présenter aucun phénomène caractéristique de l'épilepsie. Le sérum de ces animaux (antisérum humain de Ceni) s'est toujours montré toxique pour les épileptiques. Il ne faut donc pas compter, à l'heure actuelle, pour l'épilepsie, sur un sérum d'animal vacciné.

Cependant une autre tentative thérapeutique de Ceni a eu un certain succès. Il a amélioré l'état de quelques épileptiques par des injections de sérum d'un autre épileptique. Ces résultats favorables, rares d'ailleurs, seraient dus à la présence, dans le sérum de ces épileptiques, d'un principe de défense antitoxique dont les effets sont hypotoxiques et curateurs.

Dès 1902 (Mémoire pour le prix Herpin, de Genève), Vires a cherché, dans la même voie, un procédé de diagnostic. Il vaccine des lapins avec du sérum d'épileptique pour voir si le sérum des lapins ne présentera pas des propriétés hémolysantes ou agglutinantes. Voici ses conclusions :

1° Le sérum sanguin de lapin vacciné avec du sérum d'épileptique, et mis en présence, *in vitro*, du sang d'épileptique, détermine tantôt l'agglutination des éléments de celui-ci, tantôt la dissolution et l'hémolyse de ces mêmes éléments.

2° Chez quelques épileptiques il n'y a ni agglutination, ni hémolyse....

En vaccinant des lapins avec le sérum du sang d'épileptique, on peut obtenir dans le sérum du lapin des propriétés agglutinantes et déformantes pour les globules rouges de l'épileptique et sans action sur l'homme sain.»

Ceni, de son côté (*Rivista di Freniatria*, 1906, p. 159), a cherché une réaction précipitante et trouve que la « propriété précipitante du sang épileptique..... n'est pas différente d'habitude, de celle du sérum humain et ne présente aucun rapport avec la gravité ou les phases de la maladie, ou avec le degré de toxicité du sérum....»

Nous sommes donc obligé de conclure que les tentatives de vaccination d'animaux avec du sérum d'épileptique n'ont pas encore donné de résultats bien appréciables aussi bien pour le diagnostic que pour le traitement de l'épilepsie.

Il reste vrai cependant que la spécificité toxique du sang de l'épileptique pour l'épileptique et son action presque exclusive sur les centres nerveux, sont de très sérieux arguments en faveur de l'origine autoneurotoxique de l'épilepsie. Cette hypothèse qui cadre bien avec les données de l'heure actuelle sera le point de départ nécessaire des travaux à venir.

4° *Parenté des substances neurotoxiques.*

Après avoir étudié en détail l'origine et l'action des substances neurotoxiques, nous devons mettre en évidence les relations qui les unissent. Les investigations ont surtout porté sur la toxine tétanique, le venin des serpents, le sérum neurotoxique artificiel.

La toxine tétanique, poison électif des centres nerveux,

est fixée par eux, d'après. Wassermann et Takaki. Il en serait de même, d'après Centanni, pour le sérum neurotoxique artificiel. Cette fixation par le tissu nerveux n'a pas été confirmée pour toutes les substances neurotoxiques, en particulier pour le venin de serpents.

Une preuve plus importante de la parenté des substances étudiées se trouve dans l'action de l'antisérum des unes sur les autres.

Depuis longtemps on avait remarqué que le sérum antitétanique immunise contre le venin des serpents (Calmette). *A priori* ce phénomène paraît étrange. Courmont dans sa Pathologie générale le cite comme argument invoqué contre la spécificité par les partisans de l'action physiologique des sérums immunisants.

Il nous a semblé que l'action comparable sur les centres nerveux de la toxine tétanique et du venin des serpents justifiait cette non-spécificité relative du sérum antitétanique. Des expériences plus haut rapportées, nous croyons pouvoir conclure que le sérum antitétanique et antivenimeux immunisent contre le sérum neurotoxique artificiel.

Ainsi se trouve démontrée la parenté qui unit la toxine tétanique, le venin des sepents, le sérum neurotoxique artificiel ; leur action est la même et peut être arrêtée par le même antisérum. Dans le même sens on pourrait pratiquer de nouvelles expériences. On sait que le venin des serpents est neutralisé par la cholestérine (Phisalix). N'en serait-il pas de même pour la toxine tétanique et la toxine épileptogène ?

Par des injections répétées de sérum d'épileptique il est difficile d'obtenir un antisérum curateur. Ne pourra-t-on pas un jour tourner la difficulté et trouver dans le

groupe des substances neurotoxiques artificielles ou spontanées un antisérum actif ?

Il semble donc, d'après les quelques faits expérimentaux que nous rapportons, que la doctrine de la spécificité absolue des toxines s'éloigne de la vérité. Suivant leur action élective pour un même tissu on peut grouper ces substances en *familles* dont les divers éléments possèdent des caractères spéciaux, mais aussi des caractères communs. De même qu'on peut grouper les toxines par leur caractère électif pour un tissu, de même on peut grouper certains tissus par leur prédisposition à être lésés par une même toxine. Les résultats récemment acquis (Bierry, Petit et Schæffer, *Sc. Biol.*, 30 nov. 1907) ne démontrent-ils pas que le sérum néphrotoxique artificiel provoque aussi des lésions dans le foie ?

TROISIÈME PARTIE

ORIGINE ET NATURE DE LA PROPRIÉTÉ NEUROTOXIQUE

A. — Origine de la propriété neurotoxique

Il nous reste à voir d'où provient la propriété neurotoxique et quelle est sa véritable nature,

Cette question qui se rattache au grand problème de l'origine des anticorps est résumée ici exclusivement pour réagir contre le langage chimique habituel.

Deux théories peuvent rendre compte de l'origine de la propriété neurotoxique :

1° La théorie humorale ;

2° La théorie phagocytaire.

D'après la théorie humorale, la propriété neurotoxique se trouverait dans le plasma sanguin. Les partisans de cette théorie, Bouchard, Charrin, Pfeiffer, Ehrlich, etc., admettent que le pouvoir cytotoxique doit s'exercer *in vivo*, en l'absence de tout élément cellulaire. Dans le plasma existerait une substance, l'alexine de Büchner.

Cette substance cytolytique et thermolabile n'est pas spécifique ; elle a besoin pour agir d'une autre substance, la sensibilisatrice thermostable et spécifique. En somme les partisans de la théorie humorale, tout en ne contestant pas le rôle des cellules vivantes dans la production de l'alexine et de la sensibilisatrice, admettent que les deux substances se trouvent en grande quantité dans le plasma circulant.

Toute différente est la théorie phagocytaire de Metchnikoff. Pour lui les phénomènes de défense sont réservés au seul leucocyte. Il y a deux sortes de leucocytes : les microphages, les macrophages.

Les microphages chargés de phagocyter les microbes ne nous occuperont pas davantage. Les macrophages ou leucocytes mononucléaires sont chargés de la destruction des corps étrangers volumineux, les cellules nerveuses par exemple.

De cette façon, l'action défensive de l'organisme humain est ramenée à des phénomènes de digestion d'un être unicellulaire par un autre.

De même que dans la digestion humaine deux substances doivent être réunies pour agir : la trypsine qui dissout la fibrine et l'entérokinase dont la présence est nécessaire à la trypsine, de même on peut admettre que le macrophage effectue la digestion du corps étranger à l'aide de deux substances, l'alexine ou macrocytase et la sensibilisatrice. La macrocytase fait partie intégrante du leucocyte et ne le quitte jamais tant qu'il est vivant. La sensibilisatrice au contraire, habituellement renfermée dans le leucocyte, *peut* diffuser dans l'organisme.

Le pouvoir neurotoxique du sérum est un phénomène purement artificiel. La coagulation, tuant les macropha-

ges, met en liberté macrocytase et sensibilisatrice qui s'unissent dans le sérum et peuvent ainsi détruire les éléments nerveux.

Il n'entre pas dans notre sujet d'exposer plus longuement ces théories sur l'origine de la propriété neurotoxique. Nous admettrons la théorie de Metchnikoff qui nous facilitera, dans la suite, l'exposition des phénomènes à discuter.

B. — Nature de la propriété neurotoxique.

La question de la nature de la propriété neurotoxique est plus difficile que celle de son origine.

Un grand nombre de théories ont été soutenues. La propriété neurotoxique peut être de nature :

Biologique ;
Chimique ;
Physique.

Théorie biologique

Certains expliquent de façon très simple l'action des anticorps. Il y aurait simplement excitation d'un processus de défense contre la toxine introduite. Le sérum antitétanique par exemple ne détruirait pas la toxine, mais exciterait l'organisme à se défendre contre elle. Les faits expérimentaux ne paraissent pas en faveur de cette opinion puisque le mélange de toxine et d'antitoxine est inoffensif. D'ailleurs la spécificité des toxines, non absolue, mais nette néanmoins, plaide contre cette théorie.

Théorie chimique d'Ehrlich

Ehrlich explique toutes les actions réciproques des toxines et de l'organisme par de véritables combinaisons chimiques.

Les cellules vivantes seraient composées de molécules extrêmement complexes. Ces molécules comprendraient un groupement central et, unis à celui-ci, des bras récepteurs ou chaînes latérales. Ces récepteurs seraient destinés à la nutrition de la molécule vivante. Quant à la molécule toxique, elle se compose elle aussi d'un groupement toxophore qui lui donne sa toxicité et sa spécificité, et d'un groupement haptophore qui lui permet de s'attacher aux chaînes latérales des cellules et ainsi de les intoxiquer.

La fixation du groupement haptophore et par conséquent de la molécule toxique toute entière sur le récepteur de la cellule se produit quand la structure chimique des deux groupes permet leur union. C'est pourquoi certaines toxines tuent certaines cellules, certaines espèces, et pas d'autres. La spécificité des toxines résulte donc d'affinités chimiques entre elles et la substance intoxiquée.

L'émulsion nerveuse de chien est toxique pour le macrophage du canard, par exemple, c'est-à-dire que les molécules de substance nerveuse (se comportant comme une toxine) se fixent par leurs récepteurs sur les récepteurs du leucocyte. Après combinaison chimique, la molécule du leucocyte aura perdu un grand nombre de récepteurs. En vertu de la loi de Weigert (régénération et surproduction des organes nécessaires), la molécule reproduira une grande quantité de récepteurs nouveaux comparables aux anciens et par conséquent toxiques pour la cellule nerveuse. Ces récepteurs se trouvant en trop grande quantité dans

la molécule la quitteront et se répandront dans le plasma. L'ensemble de ces récepteurs libres constituera un anticorps pour le tissu nerveux. Des substances même très toxiques qui n'ont pas une molécule assez complexe pour fournir de groupes haptophores (alcaloïdes) ne peuvent provoquer la formation d'anticorps. Au contraire peuvent former des anticorps des toxines décapitées de leur groupe toxophore, les toxoïdes par exemple.

La base de la doctrine d'Ehrlich est que l'antitoxine est sécrétée par la cellule sensible à la toxine et non toujours par le leucocyte, comme le croit Metchnikoff. Il est incontestable que certaines cellules peuvent être lésées par *plusieurs* toxines. La cellule nerveuse, par exemple, peut être lésée par la toxine tétanique, par la toxine diphtérique, etc., mais ses réactions à l'une et à l'autre sont différentes puisqu'elle produit différentes antitoxines. Il faut donc admettre que la molécule nerveuse contient ou bien autant de variétés de récepteurs qu'il y a de substances particulières toxiques pour elle, ou bien que les récepteurs néoformés présentent une structure chimique spéciale qui les rend spécifiques contre la toxine tétanique ou diphtérique. Autre exemple : une émulsion de centres nerveux injectés dans le péritoine d'un canard entre, selon toute vraisemblance, en lutte contre les leucocytes. Ces derniers réagiraient aussi bien contre du foie ou du rein. Il faut encore admettre qu'ils forment autant de qualités de récepteurs qu'il existe de tissus ou bien qu'ils peuvent par synthèse chimique changer un peu la structure de ces récepteurs et les rendre spécifiques pour la substance injectée.

Théorie physique de la propriété neurotoxique

I. — Critique de la théorie chimique.

Conformément aux idées classiques et en particulier à la doctrine d'Ehrlich, on a admis que les propriétés hémolytiques, hépatotoxiques, neurotoxiques, sont dues à l'apparition dans le sérum d'une nouvelle substance : hémolysine, neurotoxine, etc.

Cette conclusion ne nous paraît pas rigoureuse. L'expérience permet seulement d'affirmer l'apparition d'une propriété nouvelle sans que nous sachions si elle est due à la formation d'une substance spéciale ou simplement à la modification de l'état physique du sérum. Nous pouvons nous demander avec Le Dantec si le langage humain n'a pas matérialisé encore une fois une propriété physique. Donner un substratum matériel spécial à une énergie transportable est une erreur commune. Il suffit de citer les théories du phlogistique, du calorique, etc. Ne citera-t-on pas plus tard celle des *neurotoxines ?*

Habituellement il est facile de distinguer si une propriété nouvelle est d'ordre physique ou chimique. La chaleur transportée par de l'eau bouillante n'est évidemment pas une substance spéciale puisque, en chauffant, l'eau n'a pas augmenté de poids. Mais d'autres fois la distinction est impossible, soit que le phénomène observé relève de la chimie-physique, soit qu'il échappe à nos moyens d'analyse comme c'est le cas pour la propriété neurotoxique. Qui penserait à chercher si son apparition a changé le poids du sérum ou de sa molécule albuminoïde !

Des deux hypothèses chimique et physique nous devons donc choisir la plus simple, la plus claire, celle qui s'accorde le mieux avec les faits connus.

La théorie chimique que nous avons exposée plus haut a été l'objet de nombreuses critiques.

En dehors de sa complexité, elle est obligée de supposer l'existence d'une variété presque infinie de substances. Il ne se passe pas d'année sans qu'un expérimentateur ne décrive une nouvelle neurotoxine pour le lapin, qui est un composé chimique différent de la neurotoxine du chien, du rat ou d'un autre animal. Mais la variété de ces substances nouvelles est beaucoup moins étonnante que leur spécificité et la facilité de leur formation. Bien plus, l'habileté des leucocytes serait merveilleuse à ce point que le contre-poison qu'ils viennent de produire n'est le résultat d'aucun entraînement ancestral ou individuel. Comme dit Le Dantec : « Il faudrait donc croire qu'il existe dans les éléments du lapin et du cheval, des chimistes de génie, des chimistes bien plus experts que les grands savants du xxe siècle. »

Telles sont les principales objections que les auteurs ont faites à la doctrine d'Ehrlich.

S. Arrhenius a opposé à la théorie des combinaisons chimiques stables celles des combinaisons instables.

Bordet avait déjà comparé l'action de la sensibilisatrice à celle d'un mordant. C'était déjà réduire son action à un phénomène physique.

II. — L'état colloïdal.

Dans ces dernières années, l'attention des physiciens et des biologistes a été attirée sur les propriétés de l'état colloïdal. L'organisme est un complexe de colloïdes ; ne pourrait-on pas expliquer par des réactions colloïdales

beaucoup de phénomènes vitaux, et en particulier le pouvoir de défense dont nous parlons.

Cette théorie physique pour les sérums cytolytiques a été soutenue par Le Dantec en particulier. Nous emprunterons en grande partie notre exposé à son *Introduction à la Pathologie générale.*

Depuis longtemps on appelait *colloïdes* les substances non dialysables. On a été amené à les considérer, non plus comme des solutions homogènes, mais comme des émulsions de granules extrêmement petits dans un liquide intergranulaire. Dans une molécule, le groupement atomique est maintenu fixe par les forces physiques, de même les molécules de colloïdes peuvent former un groupement physique stable constituant les *granules.* Ces granules sont à leur tour maintenus dans un certain ordre à l'intérieur d'un liquide intergranulaire, par d'autres forces physiques. Le lait, dont les globules de graisse sont en émulsion dans un liquide sucré, peut donner l'image grossière d'une solution colloïdale.

Siedentoff et Zsygmondy ont vérifié cette hypothèse. Avant eux on désespérait de voir, même avec les meilleurs microscopes, les granules des solutions colloïdales. Deux artifices suffisent pour mettre en lumière leur existence :

1° *Il faut éloigner les granules les unes des autres.* Il faut pour cela diluer beaucoup la solution.

2° *Il faut éclairer convenablement les granules* au moyen du dispositif ultramicroscopique de Cotton et Mouton par exemple.

D'après Perrin l'électrisation des granules a une importance essentielle dans la constitution d'un colloïde. Attirés par la force de cohésion qui existe dans toute matière, les granules sont repoussés par leurs états électri-

ques différents. De la combinaison de ces deux forces antagonistes il résulte un état d'équilibre stable.

III. — Les colloïdes dans l'organisme.

La constitution physique du protoplasma semble pouvoir se ramener en dernière analyse à un mélange de colloïdes complexes. Le protoplasme serait un colloïde de colloïdes. Chacun des granules peut être considéré comme une véritable masse colloïdale secondaire contenant à son tour un solvant et des granules élémentaires. On peut pousser si l'on veut la complexité de structure à plusieurs degrés. On conçoit que l'équilibre de l'ensemble sera très complexe résultant de beaucoup d'autres équilibres élémentaires. Tel est le cas des colloïdes constituant un phagocyte ou une cellule nerveuse.

Les divers tissus de l'organisme ont une spécificité morphologique, chimique, ils doivent aussi avoir un état colloïde particulier. Ainsi le muscle peut avoir un groupement colloïde qui lui permet de se contracter à la suite de variations de l'influx nerveux. Ce groupement des colloïdes musculaires doit être différent du protoplasme des leucocytes ou des neurones, qui ont une forme, une constitution chimique et des fonctions différentes. Nous pouvons appeler *taux local* l'état colloïde spécial à chaque tissu.

Un même tissu, le tissu nerveux par exemple, considéré dans les diverses espèces, ne présente pas des états colloïdes identiques mais très comparables. Dans les espèces voisines pour un même tissu les états sont *correspondants* selon l'expression de Le Dantec. Ces états correspondants seront évidemment assez différents si les espèces sont très éloignées, ou au contraire presque identiques si elles sont voisines. Nous pouvons appeler *taux*

individuel ou *de l'espèce* l'état colloïde spécial à chaque espèce pour un tissu donné.

La cause de ces variations ou *taux individuel* suivant les espèces résulte de ce fait que tous les tissus d'un même animal, tout en présentant un taux local spécial, ont en plus des éléments de structure physique commun qui constituent le *taux général de l'organisme*.

Une émulsion de centres nerveux de lapin présente donc : 1° un taux colloïde général, caractéristique de l'animal lapin ; 2° un taux colloïde local, caractéristique du tissu nerveux.

Étudions maintenant ce qui se passe chez un animal lorsqu'il reçoit en injection une substance colloïde dont le taux est différent de celui de ses tissus. Pour plus de simplicité dans l'exposition, admettons que les leucocytes sont seuls capables d'acquérir la propriété neurotoxique. L'injection d'émulsion nerveuse dans le péritoine d'un animal peut donner trois résultats différents :

1° *L'animal ne ressentira aucun malaise et ne présentera aucune propriété nouvelle dans son sérum ;*

2° *L'animal mourra ;*

3° *L'animal survivra et son sérum présentera la propriété neurotoxique.*

Dans le premier cas, il y aura à peu près équilibre entre les deux colloïdes et comme les leucocytes sont vivants, dans leur milieu, chez eux en un mot, et ont pour fonction de débarrasser l'organisme des corps étrangers, ils absorberont l'émulsion nerveuse morte. C'est là un simple phénomène de digestion et les phagocytes n'en acquerront aucune propriété nouvelle.

Le second résultat possible consistant dans la mort de l'animal est assez rare.

Pour expliquer cette mort, la théorie physique admet

que les taux des colloïdes en présence sont très différents ; l'équilibre qui résulte de leur contact nécessite pour les leucocytes un état physique incompatible avec les réactions vitales ; de là leur mort et celle de l'organisme.

Le troisième résultat possible : résistance à l'injection et apparition de la propriété neurotoxique est le plus habituel si les animaux sont bien choisis. Dans ces conditions on peut admettre que les taux physiques des colloïdes nerveux infectés et des leucocytes sont différents mais dans de faibles proportions. On pourrait pour représenter grossièrement le mécanisme des actions réciproques imaginer que les deux colloïdes dans leur structure physique si complexe et à plusieurs degrés ont certains équilibres communs, d'autres différents.

Le résultat de leur action réciproque sera :

1° Que la substance infectée étant morte et en petite quantité changera de structure physique et sera ultérieurement détruite ;

2° Que la sécrétion des leucocytes acquerra un équilibre final ayant comme caractéristique de terminer rapidement et à son profit la lutte des taux physiques lors des injections suivantes.

Il ne s'agit pas là d'une synthèse immédiate et intelligente d'antidotes spécifiques comme dans la théorie chimique, mais simplement de l'application d'un principe général de physique : la loi de *Le Chatelier*.

« La modification produite dans un système de corps à l'état d'équilibre par une variation de l'un des facteurs de l'équilibre est de nature telle qu'elle tend à s'opposer à la variation qui la détermine. »

Les leucocytes triomphent presque toujours dans la lutte parce qu'ils sont soutenus en force et en nombre

par leur propre organisme. Leur sécrétion *gardera un taux physique presque identique* et tendra non pas à s'équilibrer aux colloïdes nerveux, mais à équilibrer ces derniers à son propre taux en les détruisant. La structure physique pendant et après la lutte sera donc apte à détruire les colloïdes nerveux, *sinon l'animal serait mort.* Les injections suivantes augmenteront cette aptitude, et à la fin la propriété neurotoxique pourra apparaître dans le sérum.

Il est donc possible d'expliquer par de simples actions physiques l'immunité naturelle et acquise et la formation de ce qu'en langage chimique on appelle des anticorps.

La propriété neurotoxique spontanée normale ou pathologique s'explique par le même mécanisme physique que la propriété neurotoxique artificielle.

Les venins des serpents, les excreta du bacille tétanique sont des albuminoïdes, par conséquent des colloïdes complexes qui détruisent la structure colloïde du tissu nerveux.

La seule différence est que le pouvoir neurotoxique spontané est incomparablement plus développé.

IV. — Avantages de la théorie physique.

Nous ne croyons certes pas que cette théorie physique fournisse une explication exacte et définitive de l'apparition des propriétés neurotoxiques. Il est encore impossible à l'heure actuelle d'assimiler exactement les phénomènes vitaux à des phénomènes physiques.

Nous sommes obligé de dire que si le leucocyte triomphe toujours dans la lutte et acquiert la propriété neurotoxique, c'est parce qu'il est vivant et dans son propre milieu.

Le mécanisme intime de cet acte de défense qui est au

fond l'essentiel dans la question reste aussi inexpliqué qu'avec les théories chimiques.

Néanmoins la théorie physique nous paraît présenter sur les autres de grands avantages.

D'abord elle transporte le mécanisme de la formation du pouvoir neurotoxique dans un. ordre de phénomènes plus connus. Ehrlich et ses élèves avec leur théorie sont obligés de recourir à des actions réciproques de molécules et même de fragments de molécule.

Puisque l'hypothèse physique satisfait autant l'esprit, ne vaut-il pas mieux réduire ces faits à des actes d'équilibre plus ou moins complexe entre des granules de colloïdes et leur solvant. Nous sommes sûrs au moins de l'existence des granules, puisque nous les voyons au microscope.

Un avantage plus sérieux de la théorie physique, c'est qu'elle nous dispense de l'hypothèse d'une infinité de substances chimiques dont tous les expérimentateurs parlent sans les avoir jamais isolées. Neurotoxine, précipitine, etc., sont des mots qui voilent notre ignorance. Lorsque nous disons au contraire : « un leucocyte qui acquiert la propriété neurotoxique met seulement sa sensibilisatrice dans un état d'équilibre tel que la substance nerveuse est détruite par elle », il est infiniment probable que notre explication est inexacte ou pour le moins très grossière, mais nous n'en sommes pas dupes et si plus tard un fait nouveau nous oblige à modifier notre théorie, nous ne serons pas gênés par l'hypothèse d'une substance spécifique.

Pour toutes ces raisons, il nous semble préférable d'admettre provisoirement l'explication physique des propriétés cytotoxiques et neurotoxiques en particulier.

Peut-être a-t-on trouvé trop longues et inutiles ces considérations théoriques ? Nous avons cru au contraire utile de réagir, dans la mesure de nos faibles moyens, contre la tendance chimique presque générale à l'heure actuelle. Il ne faut pas oublier que cette question de la nature des propriétés neurotoxiques se rattache à des problèmes beaucoup plus généraux de physiologie et de pathologie. On tend de plus en plus à expliquer par des actions colloïdales, non seulement le mécanisme de la formation des anticorps, mais les propriétés de toutes les diastases, des sécrétions internes normales ou pathologiques.

Il était donc important de ne pas passer sous silence des doctrines qui pourront un jour devenir fécondes.

QUATRIÈME PARTIE

EXPÉRIENCES

Première série d'expériences

Canard N° 1, ayant reçu 11 encéphales de lapin.

Immunisation

22 août 1907. — Canard de 1500 gr.

Injection intrapéritonéale de 1 encéphale de lapin dans 20 cc. de sérum artificiel à 9 p. 1000.

Aucune réaction appréciable du canard.

26 août. — Nouvelle injection au même canard de 1 encéphale de lapin.

Aucune réaction.

29 août. — Injection de 2 encéphales de lapin émulsionnés dans 40 cc.

Obstruction de l'aiguille pendant l'injection occasionnée par une piqûre de l'intestin.

On termine l'injection avec une nouvelle aiguille stérilisée.

Le canard ne présente aucun phénomène consécutif.

2 septembre. — Injection de 2 encéphales émulsionnés dans 40 cc.

7 septembre. — Nouvelle injection de 2 encéphales.

14 septembre. — Saignée du canard.

10 cc. de sang sont prélevés par ponction de la veine jugulaire

interne avec les précautions aseptiques habituelles, centrifugation.

14 septembre. — *Injections du sérum préparé.*

A. — Lapin de 1800 gr.

3 h. 47. — Injection intracérébrale. Incision de la peau, trépanation au foret, au lieu d'élection (Roux et Borrel). L'aiguille fine est enfoncée de 7 millim. environ. Injection très lente de 0,5 cc. de sérum.

3 h. 51. — L'injection est terminée (4 minutes).

Sitôt à terre, le lapin manifeste une parésie très marquée des membres du côté gauche (injection à droite). Il reste immobile, fait des respirations rapides et amples, marche difficilement.

3 h. 55. — Parésie très marquée de tout le train postérieur.

3 h. 58. — Les pattes de devant ne peuvent plus supporter le lapin.

4 h. — Le réflexe palpébral persiste, l'animal semble ne rien voir.

4 h. 4. — Un bruit violent ne provoque aucune réaction. Il reste complètement étendu sur le sol, dans une position de crucifié, les pattes de devant étalées sur le sol.

4 h. 40. — Reste roulé en boule sans répondre aux excitations.

5 h. 15. — *Idem.*

6 h. 25. — *Idem.*

7 h. 10. — Semble sortir de son obnubilation, fait quelques pas. Quand il avance, la patte antérieure gauche glisse sur le parquet.

7 h. 15. — Le phénomène précédent s'accentue.

15 septembre (8 h. matin). — S'enfuit lentement quand on le pourchasse.

Tête penchée du côté droit.

Cherche à se cacher dans les coins, présente une tendance dextrogyre.

Le lapin s'est rétabli peu à peu.

B. — Lapin de 1900 gr.

Injection intracérébrale de 3 minutes, 0,5 cc. de sérum.

5 h. 15. — Quelques mouvements sinistrogyres, convulsions oculaires et palpébrales.

Parésie très nette du train postérieur.

Respiration : 110.

5 h. 23. — Parésie toujours très nette; l'animal semble moins obnubilé que le lapin A.

5 h. 25. — Les pattes commencent à se paralyser, l'abdomen de l'animal touche le sol.

5 h. 28. — Complètement couché sur le ventre, les yeux fixes.

5 h. 32. — Quelques convulsions palpébrales, essaie de se tenir sur ses pattes, mais elles glissent sur le sol et il retombe.

5 h. 38. — Semble entendre et voir, mais ne peut remuer.

5 h. 47. — Quelques mouvements convulsifs des paupières. Torpeur.

5 h. 52. — Fait quelques pas, relève la tête. Glisse sur le sol.

5 h. 55. — *Idem.*

6 h. 3. — Soulève la tête, regarde, fait quelques pas.

6 h. 10. — Convulsions palpébrales et dans les muscles de la face.

6 h. 25. — Essaie de ronger une feuille de chou, fait même quelques pas pour la rattraper.

7 h. 15. — L'obnubilation persiste, moins marquée que celle du lapin A.

. . . .

6 heures du matin. — On trouve le lapin mort.

Nécropsie. — Le cerveau ne présente rien de particulier au point de vue macroscopique.

C. — Lapin 1850 gr.

4 h. 40. — Injection intrarachidienne par ponction lombo-sacrée. Opération malcommode, aucun liquide ne sort par l'aiguille.

On injecte 0,5 cc.

Immédiatement après l'injection, parésie du train postérieur. Le lapin trotte avec les pattes antérieures et avance en bloc tout le train postérieur.

En dehors de la parésie, bien éveillé.

5 h. 4. — Semble excité, trotte de côté et d'autre autant que le lui permet sa parésie des membres inférieurs.

6 heures. — Ronge une feuille de chou.

7 h. 15. — S'enfuit, quand on veut s'approcher de lui.

8 heures du matin. — Paraplégie persistante, toujours excité, court de côté et d'autre.

Même canard n° 1

20 septembre. — Nouvelle injection de deux encéphales de lapin.

27 septembre. — Prise de sang. 8 cc. environ sont recueillis par ponction de la veine jugulaire interne chez le canard préparé et un canard neuf témoin. Centrifugation.

28 septembre. — Injections.

A. — Lapin 1900 gr.

Injection en 2 minutes de 0,5 cc. de sérum *neuf*.

Rien de particulier, court bien quand on le pourchasse, ne présente aucun trouble.

B. — Lapin de 1850 gr.

5 h. 13. — Injection en 1'30" de 0,5 de sérum préparé.

5 h. 15. — Apathie très marquée, le lapin reste immobile, impassible aux excitations et au bruit.

5 h. 35.— La tête légèrement renversée en arrière, l'œil immobile, marche lentement et difficilement.

6 heures. — Même état.

7 h. 15. — Apathie encore très marquée.

8 heures du matin. — Le lapin semble revenir à son état normal.

C. — Lapin 1800 gr.

Ayant reçu cinq jours auparavant 5 cc. de sérum antivenimeux. Injection intracérébrale de 0,5 cc. de sérum préparé.

5 h. 30. — Le trépan pénètre légèrement dans l'encéphale, le lapin remue pendant l'injection.

5 h. 40. — Le lapin semble ne présenter aucun trouble. Deux jours après, mort.

REMARQUE. — Cette expérience n'a pas grande valeur à cause du traumatisme provoqué par l'injection.

D. — Lapin 1850 gr.

Ayant reçu 5 cc. de sérum antivenimeux cinq jours auparavant.

5 h. 40. — Injection de 0,5 cc. de sérum préparé.

5 h. 50. — Apathie légère, réagit aux excitations.

7 heures. — Même état.

. . . .

8 heures (matin). — Semble revenu à son état normal.

30 septembre. —Avec le sérum recueilli, le 27, injection de 0,5 cc. de sérum préparé au lapin ayant déjà reçu, sans effet, 0,5 cc. de sérum neuf.

5 h. 40. — Après l'injection de deux minutes, obnubilation nette.

5 h. 45. — Décrit quelques cercles dextrogyres, se met à courir rapidement dans la salle.

5 h. 50. — Dyspnée. Respiration : 115.

5 h. 55. — La période d'excitation ayant duré 5 minutes, le lapin reste immobile, apathique, ne répond pas aux excitations, refuse de manger.

7 heures. — Même état.

. . . .

Le lendemain, état normal.

Remarque. — Il semble que la toxicité du sérum préparé s'atténue rapidement avec le temps.

Deuxième série d'expériences

Un canard de 1.750 gr. reçoit en injections intrapéritonéales, suivant la technique habituelle :

30 septembre. — 1 encéphale de lapin émulsionné dans 20 cc. de sérum.

4 octobre. — *Idem.*

8 octobre. — 2 encéphales dans 40 cc. de sérum.

11 octobre. — *Idem.*

15 octobre. — *Idem.*

18 octobre. — *Idem.* Avant l'injection on pratique une saignée pour recueillir le sérum.

22 octobre. — 3 encéphales dans 60 cc. de sérum. Avant l'injection on pratique une saignée.

28 octobre. — Saignée.

Injections

19 octobre. — Lapin de 1850 gr. reçoit une injection assez rapide (1 minute) de 1 cc. de sérum préparé la veille.

5 h. 15. — Court de côté et d'autre.

5 h. 40. — Tendance à tourner sur lui-même, mouvements dextrogyres spontanés ; l'animal est roulé en boule.

5 h. 45. — Le nez de l'animal touche le sol, respiration très ample.

5 h. 59. — A fait 7 à 8 tours dextrogyres.

6 h. 10. — Décrit une courbe sinistrogyre de 0 m. 50 de rayon. Couché sur le côté gauche, ne peut relever que le train antérieur. Se relève pour retomber.

6 h. 15. — Très parésié, conserve les positions qu'on lui donne.

6 h. 25. — L'obnubilation semblerait diminuer, fait quelque pas si on le pousse.

20 octobre (8 h. du matin). — Traces d'urine nombreuses, le lapin est couché sur le flanc droit, respirant très largement. Il essaie de se relever, mais son train postérieur semble complètement paralysé.

Si on fait du bruit autour de lui il essaie de se lever, mais sans succès.

8 h. 40. — Même état, convulsion des 4 membres, durant 7 à 8''.

8 h. 45. — Secousses convulsives, à quelques secondes d'intervalle.

8 h. 46. — Nouvelle secousse très intense, durant 10''.

8 h. 46' 30''. — Nouvelle secousse beaucoup plus violente, agitant ses membres antérieurs et postérieurs pendant 10''.

La tête se renverse en arrière.

Dans l'espace d'une minute, 3 secousses analogues, mais plus courtes.

8 h. 47' 30''. — *Idem.*

8 h. 55. — Courte secousse.

8 h. 57. — A une petite excitation qui répond à une secousse qui commence par les pattes de devant : renverse la tête en arrière, puis agite les pattes de derrière.

9 h. 20. — Quelques secousses. La tête est attirée à droite, à deux reprises.

9 h. 21. — *Idem.* Les secousses deviennent plus lentes et moins intenses.

9 h. 25. — Même tendance dextrogyre de la tête ; secousse presque continuelle.

10. — Réflexe palpébral très atténué.

Secousses uniques continuelles autour des membres postérieurs.

10 h. 12. — Secousses un peu moins fréquentes et toujours plus marquées aux membres inférieurs.

Réflexe palpébral apparent.

Les secousses diminuent encore de fréquence et d'amplitude.

10 h. 25. — Les secousses s'accentuent de nouveau en fréquence et amplitude.

11. — Quelques légers mouvements des pattes de devant et de la tête.

11 h. 20. — Réflexe palpébral aboli.

Les réflexes sont très exagérés : un choc sur une patte, sur l'oreille, détermine immédiatement une violente convulsion.

11 h. 21. — Quelques tremblements dans les pattes antérieures et postérieures.

12 h. — Mort.

Nécropsie. — Cerveau congestionné, sans lésion apparente, congestion intestinale, vessie pleine d'urine.

Nouvelles expériences (31 octobre).

A. — Lapin neuf 2240 gr.

Injection de 1 cc. de sérum préparé. Comme l'animal essayait de remuer on retire l'aiguille à la première minute, on la réintroduit une minute après, et on continue l'injection.

5 h. 40. — Injection 3 minutes.

Idem. — Après l'injection, dyspnée habituelle ; ne peut se tenir sur ses pattes.

5 h. 53. — Prend la position qu'on lui donne.

7 heures. — Paraplégie absolue du train postérieur. Si on lui presse une patte postérieure, se traîne péniblement de quelques centimètres sur les pattes de devant, qui, elles-mêmes, sont très faibles ; la respiration est un peu moins ample qu'auparavant.

7 h. 40. — La sensibilité est presque totalement abolie dans le train postérieur, il faut une très vive pression sur les pattes de

derrière pour provoquer quelques mouvements dans les pattes de devant.

. . . .

8 h. matin. — Quadriplégie complète, respiration très ample, accélérée, irrégulière, bruyante.

8 h. 10. — Pousse de petits cris et remue les pattes antérieures; essaye-t-il de se lever? Secousse. Anesthésie absolue du train postérieur.

8 h. 25. — Grince des dents très fort pendant quelques secondes. Respiration très bruyante.

8 h. 45. — Véritable crise d'épilepsie. Après avoir été poussé avec le pied, fait entendre deux ou trois petits cris. Convulsions longues pendant 6 secondes, reste en inspiration, une patte antérieure levée et en flexion. Couché sur le flanc, semble mort. Au bout d'une minute s'éveille. Respiration extrêmement rapide, le nez et le thorax battent. R. 132.

8 h. 55. — Réflexes très exagérés : une pression sur une patte de devant détermine une convulsion générale.

9 heures. — Réflexe palpébral persiste encore.

9 h 25. — Convulsion de 3 secondes de la patte antérieure gauche et de la tête, à deux reprises.

9 h. 26. — Nouvelle crise avec cris étouffés durant 3 secondes.

9 h. 30. — Contracture passagère de la tête et de la patte antérieure gauche.

9 h. 37. — *Idem* à deux reprises.

9 h. 38. — *Idem.*

9 h. 40. — Secousse interne de la tête, tête en arrière du train antérieur avec cri.

9 h. 45. — Grandes secousses de tout le corps, durant 10 secondes.

9 h. 46. — Nouvelle secousse rapide.

9 h. 47. — *Idem.* Tête renversée en arrière, pattes antérieures contracturées.

10 heures. — Petites secousses, *idem.*

11 h. 10. — Pendant quelques minutes, crises convulsives, grincement de dents, tête renversée en arrière, convulsions cloniques des pattes.

Jusqu'à 1 heure. — Fréquemment contractures rapides des pattes de devant et de la tête.

2 heures. — Respiration arrêtée, quelques légères secousses dans les muscles de la face à gauche. Mort.

Nécropsie. — Cerveau très congestionné.

C. — Lapin neuf 2340 gr.

Injection de 0,5 cc. de sérum préparé (1 min. 1/2).

6 heures. — Dyspnée, assez éveillé. Tient sur ses pattes.

6 h. 10. — Marche avec g ande difficulté, fait à peine quelques pas, si on l'excite.

7 heures. — Ne peut guère bouger. Reste au milieu de la salle, tandis que les lapins T et V se cachent dans des coins et s'enfuient rapidement, si l'on s'approche d'eux.

24 octobre matin. — Semble rétabli.

29 octobre. — En bonne santé.

T. — Lapin 2050 gr.

Ayant reçu, 2 heures avant, sous la peau, 2 cc. de sérum antitétanique.

4 h. 15. — 0,8 cc. de sérum préparé ; injection intracérébrale, 3 minutes.

4 h. 20. — Obnubilation légère, reste accroupi ; entend bien ; fuit si on le pourchasse.

4 h. 50. — Quelques secousses dans les paupières, s'enfuit rapidement.

5 h. 45. — Semble nullement incommodé par l'injection.

29 octobre. — Rétabli.

V. — Lapin 2275 gr.

Ayant reçu 3 cc. de sérum antivenimeux deux heures auparavant.

4 h. 35. — Injection 3 minutes. 1 cc. de sérum.

Respiration large, sous polypnée, fuit si on le pourchasse.

4 h. 50. — Reste immobile.

4 h. 55. — Ne répond pas aux excitations ou fait péniblement quelques pas et va de nouveau dans un coin où il reste immobile, respirant largement.

5 h. 5. — Urine. Fait quelques pas spontanément.

5 h. 20. — Semble plus éveillé. Trotte dans la salle. Respire normalement, fuit quand on le pourchasse.

7 h. — Semble redevenu normal.

29 octobre. — Lapin rétabli.

REMARQUE. — Les troubles du début semblent dus à l'action mécanique de l'injection, ils sont assez intenses mais passagers.

31 octobre. — Canard n° 2 ayant reçu 7 injections.

Lapin V.

Il y a 3 jours, injection de 3 cc. de sérum antivenimeux.

4 h. 20. — Injection intracérébrale : 1 minute 1/2, 1 cc.

4 h. 27. — Après quelques secondes d'apathie reprend son état normal en apparence, fuit si on le pourchasse, semble même plus excité que d'habitude.

6 heures. — Semble normal.

Lapin neuf 2040 gr.

5 h. 20. — Injection de 0,75 cc. en 2 minutes.

6 heures. — Immobilité et dyspnée.

8 heures. — Extrêmement obnubilé, reste accroupi à terre, ne répondant à aucune excitation.

. . . .

8 heures du matin. — Semble rétabli.

Lapin neuf 2150 gr.

4 h. 40. — Injection intracérébrale (le crâne a un peu saigné pendant la trépanation), 1 minute 30".

4 h. 45. — Immédiatement après, lapin roulé en boule, dyspnée très forte et respiration ample, semble pencher du côté gauche.

Fait difficilement un ou deux pas ; si on le force à marcher, penche nettement à gauche.

5 heures. — Même état.

6 heures. — Même état d'apathie, ne réagit pas aux excitations.

8 heures. — Parésie du train postérieur moins obnubilé, fait 2 ou 3 pas si on le pousse.

. . . .

8 heures du matin. — Semble rétabli.

Remarque. — Le canard ayant été saigné 3 jours avant les expériences; il semble que la toxicité de son sérum soit atténuée.

CONCLUSIONS

On appelle *propriété neurotoxique* le pouvoir qu'ont certaines substances de léser électivement les centres nerveux.

Parfois ce pouvoir présente une spécificité presque absolue, plus souvent il est uni à d'autres propriétés cytotoxiques.

I

On peut préparer un sérum neurotoxique artificiel par injections intrapéritonéales répétées d'émulsion nerveuse.

Ce sérum a une toxicité presque exclusive pour les centres nerveux et l'espèce animale qui a fourni l'émulsion injectée ; les lésions des autres tissus et l'action sur les espèces animales voisines sont très peu marquées.

Presque tous les expérimentateurs ont confirmé les expériences de Delezenne, mais ont toujours obtenu des sérums beaucoup moins actifs que le sien.

Le sérum neurotoxique présente les propriétés générale des sérums cytotoxiques. Il est excitant à faible dose ; sa toxicité n'est plus apparente après chauffage à 55°. En

injections répétées il détermine l'apparition de la propriété antineurotoxique.

L'injection de sérum antitétanique et antivenimeux peut immuniser contre le sérum neurotoxique. Cette particularité, établie sur des expériences trop peu nombreuses, devrait être vérifiée.

II

Il existe de nombreuses substances spontanément neurotoxiques. La toxine tétanique en est un exemple parfait.

Le sérum des épileptiques, toxique seulement pour l'épileptique, manifestant son action par des phénomènes presque exclusivement nerveux, semble doué d'une propriété neurotoxique spontanée.

Cette théorie pourrait fournir des applications thérapeutiques et diagnostiques importantes.

Il existe entre toutes les substances neurotoxiques une parenté très nette. Elles produisent des phénomènes d'intoxication semblables, et l'antisérum des unes peut immuniser contre les autres.

III

L'apparition d'une nouvelle propriété biologique dans un sérum ne doit pas conduire d'emblée à l'hypothèse d'une nouvelle substance spécifique.

La théorie de l'action physique des toxines est la preuve que l'on peut trouver une explication plus simple de cette propriété.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

I

Baroncini et Giacometti. — Recherches sur le sérum neurotoxique (N. Racoglitore Méd., 1903, 11, 481 493).

Biery et Petit. — Pouvoir cytotoxique du sérum consécutif à l'injection de nucléo-protéides (C. R. S. B., 1904. Ac. d. S. 1904).

Biery, Petit et Schaeffer. — Sérum hépatotoxique par injections de nucléo-protéides (C. R. S. B., 30 nov. 1907).

Boeri. — Sur le sérum neurotoxique (Gazetta de Osped. et deg Clini. 1902. 30 nov. 1428)

Centanni. — Le Neurosérum ; Sérums destructeurs et protecteurs du système nerveux (Riforma medica, 1900, IV).

Charpentier. — Injections intracérébrales de toxines (Thèse de Paris, 1899).

Delezenne. — Sérums neurotoxiques artificiels (C. R. Ac. Sc. 9 avril 1900, An. Ins. Past. 25 octobre 1900).

A. Delille. — Préparation d'un sérum neurotoxique par la méthode d'immunisation rapide (C. R. S. B. 1904. 510.512).

A. Delille. — Lésions produites par les sérums neurotoxiques (C. R. S. B. 1904. 551.553).

A. Delille et Leenhardt. — Préparation de sérum hépatotoxique par injection de nucléoprotéides (C. R. S. B. 1907).

Dopter (Ch.). — Action des sérums toxiques sur l'écorce cérébrale des cobayes (Rev. de neurol., 1902. p. 646).

ENRIQUEZ et SICARD. — Sérums neurotoxiques (C. R. S. B. 3 nov. 1900).

HENDERSON. — Quelques remarques sur le sérum neurotoxique (Univ. Penn. Med. Bull. Philadelphie 1903. XVI. 260).

PIRONE. — Sur les sérums neurotoxiques (Lo Sperimentale, 1903, II, n° 3).

RAVENNA.— Sérums cytotoxiques et neuro-sérums (Riforma medica, 1902, II).

RICKETTS et ROTHSTEIN. — Sur l'action du sérum neurotoxique (Transact. of the Chic. Pathol. Society, vol. V, n° 11, p. 207, 1903. — Cité par Henderson).

ROUX et BORREL. — Injections intracérébrales (A de l'I. P., 1898).

SZCZAWINSKA (W.).— Sérums cytotoxiques (Thèse Paris, 1901).

II

ABUNDO (D'). — Rivis. Speri. di Fren., 1896.

ARRHENIUS (Svante). — La chimie physique dans ses rapports avec la sérothérapie (Bull. Inst. Past., t. II, n° 13, 1905).

CALMETTE. — Venin des serpents, 1896-1906.

CENI. — Effetti del sangue degli epileptici sullo svilluppo embrionall. Rivis. sperim. di Fren., 1899.

— Id. X. Congrès de la Soc. de Freni. Rivista speriment. di hem. 20 déc. 1900.

— Nouvelles propriétés toxiques et thérapeutiques du sang des épileptiques. (Rivist. speriment. di Freni. 1901).

CENI et A. PASTROVICH. — Recherches expérimentales sur l'étiologie autotoxique de l'épilepsie (R. Sperin. di Fren. 1901).

CENI et PINI. — Sur la toxicité du sang des aliénés (Riv. Sperin. di Fren., 1902).

CENI. — Antocytotoxine et antiantocytotoxine spécifique chez les épileptiques (Neurol. Centralblatt, 1903).

CENI. — Sur la nature et la spécificité de la substance toxique contenue dans le sang des épileptiques. Neurol. Central. 1903. Centralblatt f. Nerwen. und Psych., 15 mars 1905 et Rivis. Sper. di Fren. 1905.

CENI. — Nouvelles propriétés du sang des épileptiques (Rivis. sperim. di Freni., 1906).

Claus et V. der Stricht. — Pathogénie et trait. de l'épilepsie.
Courmont. — Pathologie générale, 1907.
Courmont et Doyon. — Le tétanos (Actualités Médicales, 1899).
Dide. — Étude du sang chez les aliénés. Congrès de Lille, août 1906.
— Valeur de la fièvre typhoïde dans l'étiologie de l'épilepsie. Revue de Méd., 1898.
Ehrlich et Morgenroth. — Berlin. Klin. Woschens. 1899,1900,1901.
Euzière. — La Prédisposition locale (Thèse de Montpellier, 1907).
Gerhartz. — Le sang dans l'épilepsie (Neurol. Centralblatt, 1904, n° 18).
Guidi. — Un cas d'épilepsie traité par la méthode de Ceni (Annal de Inst. psich. di Roma. 1901-1902).
Krainsky. — Pathogénie et traitement de l'épilepsie, 1900.
Le Dantec. — Introduction à la Pathologie générale, 1906.
Masoin. — Nouvelles recherches chimiques sur l'épilepsie (Ann. med. pych., 1905),
Mairet et Vires. — Congrès français de méd. interne. Nancy, 1896.
— C. R. Soc. biol., 1898.
Mazzei. — La sérothérapie de l'épilepsie par la méthode de Ceni (Riforma medica, 1904).
Metchnikoff. — L'immunité, 1901.
Pearce et Boston. — Le sang dans l'épilepsie. Amer, Journ. of Insanity, 1904.
Perrin (Jean). — Mécanisme de l'électrisation de contact et solutions colloïdales (Journal de chimie physique, 1905).
Pini (P.). — Auto-intoxication acide dans l'épilepsie (Riv. sper. di Freni, 1901, 15 avril).
Sala et Rossi. — De certaines propriétés prétendues toxiques et thérapeutiques du sang des épileptiques (Neurol. Centralbl. 10 sept. 1903).
Tiengo. — Contribution au Traitement de l'épilepsie par la méthode de Ceni (Rivis. sper. di Freni., 1904).
Turner. — Nature et Traitement de l'épilepsie (The Lancet, 18 mars 1905.
Vires. — Mémoire présenté pour le prix Herpin, de Genève. 1902.
— Epilepsies auto-toxiques et diathésiques (Montpellier Médical, 5 mai 1905).
— Recherches personnelles sur la pathogénie de l'épilepsie. (Montpellier Médical, octobre 1906).

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 17 décembre 1907.
Le Recteur,
Ant. BENOIST.

Vu et approuvé:
Montpellier, le 17 décembre 1907.
Le Doyen,
MAIRET.